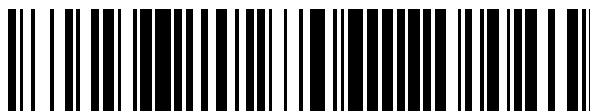


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 857**

51 Int. Cl.:

C07K 16/30 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2009** **PCT/IL2009/000153**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2009** **WO09101611**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2009** **E 09711038 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017** **EP 2242773**

54 Título: **Anticuerpos monoclonales para el tratamiento del tumor**

30 Prioridad:

11.02.2008 US 27501 P

18.03.2008 US 37340 P

20.11.2008 US 116319 P

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

30.10.2017

73 Titular/es:

CURE TECH LTD. (100.0%)

Hayarkon Street 42

81227 Yavne, IL

72 Inventor/es:

ROTEM-YEHUDAR, RINAT y

RODIONOV, GALINA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 639 857 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).

Anticuerpos monoclonales para el tratamiento del tumor**Descripción****CAMPO DE LA INVENCIÓN**

[0001] La presente invención se refiere a usos de un anticuerpo monoclonal humanizado en combinación con al menos un agente quimioterapéutico para tratar un tumor en un mamífero. El anticuerpo monoclonal humanizado comprende al menos una CDR derivada del anticuerpo monoclonal murino designado mBAT-1.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] El rápido aumento de los conocimientos en los últimos años sobre las bases moleculares y celulares de la regulación inmune, en particular a nivel de las respuestas de células T, proporciona un nuevo arsenal de enfoques inmunoterapéuticos que incluyen el desarrollo de vacunas contra el cáncer. Se demostró que ciertos anticuerpos monoclonales tienen actividad inmunomoduladora incluyendo la capacidad de unirse a determinantes en la superficie de las células T e inducir la proliferación, activación, maduración o diferenciación de estas células.

[0003] BAT (también referido como BAT-1 o BAT-1) es un anticuerpo monoclonal murino generado contra una preparación de membrana de una línea celular de linfoma de Burkitt (Daudi) que se muestra para efectos antitumorales y inmunoestimulantes hacia varios tipos de tumores (Hardy et al., 2001, Int. J. Oncol., 19: 897). Este anticuerpo monoclonal se reveló inicialmente en la Patente de Estados Unidos Nº 5.897.862 de Hardy et al. BAT-1 es secretada por la línea celular de hibridoma que tiene el número de acceso CNCM I-1397.

[0004] El polinucleótido y secuencias de aminoácidos de BAT murino se dan a conocer en el documento WO 00/58363, a Hardy et al., y solicitud de patente de EE.UU. publicada con el nº 2003/0026800. Un número de anticuerpos monoclonales humanizados basados en BAT murina se describen en la Solicitud de Patente de EE.UU. publicada bajo el número 2008/0025980. De acuerdo con la descripción, el anticuerpo BAT monoclonal humanizado parece inducir un mayor efecto antitumoral que los inducidos por el anticuerpo BAT murino parental. Entre los diversos sistemas modelo probados, se estudió la actividad antitumoral BAT en ratones SCID (enfermedad de inmunodeficiencia combinada grave), ratones beige que son deficientes en células NK y ratones desnudos que son deficientes en células T (Hardy, B., 1997, Proc. Acad. Sci. EE.UU. 94: 5756). Todos los ratones fueron inyectados por vía intravenosa con melanoma murino B16 que posteriormente desarrolla tumores en los pulmones. BAT ejerció un efecto antitumoral sólo en ratones SCID que se injertó con linfocitos murinos o humanos. En los ratones desnudos atímicos y en los ratones beige, las MTD ejercían una actividad antitumoral, aunque esta actividad era menos eficaz en comparación con la actividad antitumoral de las MTD en ratones de tipo salvaje.

[0005] El efecto inmunomodulador de BAT murina se estudió también in vitro. BAT murino activa las células T + CDR4 e induce la secreción de IFN- γ a partir de estas células (Hardy et al, 2000, Int Immunol 12: 1623 y Quaglini E. et al, 2005, Vaccine, 09:23 (25): 3280-7, respectivamente). Además, se encontró que las MTD desencadenan la proliferación de células T y aumentan su actividad citolítica (Hardy, B. et al., 1997, Hum. Antibodies, 8:95).

[0006] Berger et al. (2008) describe la administración del anticuerpo monoclonal humanizado CT-011, que se basa en mBAT-1, a pacientes con neoplasias malignas hematológicas avanzadas, y farmacocinética asociada (Berger et al., Clin., 2008).

[0007] Se debe tener en cuenta que no se espera que los anticuerpos MTD apunten las células tumorales por sí mismas, sino más bien las células de funcionamiento inmune del sujeto o paciente, con el fin de modular la respuesta inmune de una manera beneficiosa.

[0008] Uno de los tratamientos terapéuticos más utilizados de cáncer es la quimioterapia. Los fármacos de quimioterapia se dividen en varios grupos basándose en su efecto sobre sustancias químicas específicas dentro de las células cancerosas, las actividades o procesos celulares con los que interfiere el fármaco, o las fases específicas del ciclo celular afectadas por el fármaco. Los grupos de quimioterapia incluyen: agentes alquilantes, nitrosoureas, antimetabolitos, antraciclinas, inhibidores de topoisomerasa I y II, inhibidores mitóticos e inhibidores de esteroides.

[0009] Un fármaco quimioterapéutico puede ser proporcionado como una terapia única, pero se usa a menudo en combinación con uno o más de otros agentes activos. En algunos casos, se han adaptado combinaciones específicas para proporcionar resultados clínicos significativamente mejores. Por ejemplo, el antimetabolito fluorouracilo (5FU) y el agente alquilante oxaliplatino, se usan juntos en un régimen de combinación para el tratamiento del cáncer colorrectal. La terapia combinada de fluorouracilo, leucovorina (ácido folínico) y oxaliplatino, también indicada para el cáncer colorrectal, se ha abreviado como FOLFOX. La terapia combinada de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP abreviada) se utiliza para el tratamiento del linfoma no Hodgkin, y la combinación de CHOP y el anticuerpo monoclonal quimérico rituximab (abreviado como R-CHOP) se utiliza para el tratamiento de linfoma difuso de células B grandes y otros linfomas no Hodgkin de células B agresivos.

[0010] Una terapia de combinación de uracilo, 5-FU o mostaza de uracilo con la radiación y con un anticuerpo monoclonal, que se une específicamente a un dominio extracelular de un receptor de VEGF, se da a conocer en la patente de EE.UU. N° 6.811.779. Esta terapia combinada está dirigida a inhibir la angiogénesis. La Patente de EE.UU. N° 6.217.866 describe un método para inhibir el crecimiento de células tumorales humanas que expresan receptores EGF humanos que comprenden administrar una cantidad eficaz de un agente antineoplásico y una cantidad eficaz de un anticuerpo monoclonal a un paciente de cáncer humano que tiene dichas células tumorales; (i) en el que dicho anticuerpo se une al dominio extracelular del receptor EGF humano de dicha célula tumoral; (ii) en el que el anticuerpo no está conjugado con el agente antineoplásico; y (iii) en el que el anticuerpo inhibe la unión de EGF al receptor de EGF.

[0011] El documento WO 2006/021955 da a conocer el tratamiento de un paciente de leucemia linfocítica crónica de etapa III con cuatro quimioterapéuticas, irradiación, y una sola dosis de anticuerpo BAT humanizado un mes después de la quimioterapia. Se describe la estabilización de la enfermedad durante aproximadamente ocho meses.

[0012] En ninguna parte de la técnica anterior se enseña o sugiere que el uso de un anticuerpo monoclonal MBAT-1 humanizado en combinación con quimioterapia será ventajoso. De hecho, puesto que se sabe que las BAT y los anticuerpos basados en las mismas tienen propiedades inmunoestimuladoras, es muy sorprendente e inesperado que tales anticuerpos en combinación con fármacos citotóxicos u otros fármacos quimioterapéuticos que actúan destruyendo poblaciones de células proliferantes puedan utilizarse para lograr una mayor eficacia clínica que cada tipo de agente por sí solo.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0013] La presente invención proporciona el uso de un anticuerpo monoclonal humanizado o un fragmento del mismo según la reivindicación 1, el anticuerpo de fragmento de la misma para su uso en el tratamiento de un tumor, la mejora de la supervivencia de un sujeto que tiene un tumor o inhibición de la progresión de la enfermedad de un sujeto que tiene un tumor de acuerdo con la reivindicación 2, y el anticuerpo de fragmento de la misma para su uso en la mejora de la tolerabilidad a niveles de toxicidad limitantes de la dosis de un agente quimioterapéutico específico según la reivindicación 4.

[0014] Por lo tanto, en varios aspectos, la presente invención proporciona combinaciones de agentes antitumorales que hasta ahora no se sabe que ejercen un efecto acumulativo o incluso aditivo. De acuerdo con ciertos principios de la invención, las combinaciones comprenden un tratamiento que es la administración de al menos un agente quimioterapéutico y otro tratamiento diferente que es la administración de un anticuerpo monoclonal humanizado inmunoestimulador basado en mBAT-1. Inesperadamente, los dos tratamientos consiguen un mayor efecto antitumoral beneficioso cuando se usan en combinación, que cuando se usan por separado o cada uno por sí mismos.

[0015] De acuerdo con diversas realizaciones, el anticuerpo humanizado comprende: una región variable de cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en: BATR_{KA} (SEQ ID NO: 15), BATR_{KB} (SEQ ID NO: 16), BATR_{KC} (SEQ ID NO: 17), y BATR_{KD} (SEQ ID NO: 18); y una región variable de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en: A (SEQ ID NO: 20), BATRH_B (SEQ ID NO: 21), BATRH_C (SEQ ID NO: 22), BATRH_D (SEQ ID NO: 23) y BATRH_E (SEQ ID NO: 24).

[0016] De acuerdo con todavía otras realizaciones, el anticuerpo humanizado comprende regiones variables seleccionadas del grupo que consiste en: BATRH_A/BATR_{KA} (SEQ ID NO: 20/SEQ ID NO: 15), BATRH_B/BATR_{KA} (SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 15), BATRH_B/BATR_{KB} (SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 16), BATRH_C/BATR_{KB} (SEQ ID NO: 22/SEQ ID NO: 16), BATRH_B/BATR_{KD} (SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 18), y BATRH_C/BATR_{KD} (SEQ ID NO: 22/SEQ ID NO: 18).

[0017] De acuerdo con diversas realizaciones preferidas, el anticuerpo monoclonal humanizado tiene regiones variables correspondientes a BATRH_C/BATR_{KD} (SEQ ID NO: 22/SEQ ID NO: 18).

[0018] De acuerdo con diversas realizaciones, el fragmento del anticuerpo humanizado se selecciona del grupo que consiste en: Fv, F(ab'), F(ab')₂, y un único anticuerpo de cadena.

[0019] El anticuerpo monoclonal humanizado se genera preferiblemente mediante tecnología de ADN recombinante, utilizando injerto de CDR. Por consiguiente, el anticuerpo humanizado se produce por expresión de polinucleótidos, en el que los polinucleótidos pueden codificar el anticuerpo humanizado completo o la región variable de cadena ligera o la región variable de cadena pesada o la región variable de ambas cadenas del anticuerpo humanizado. Además, el anticuerpo humanizado puede expresarse en una célula huésped después de la co-transfección de vectores distintos, comprendiendo cada uno de ellos polinucleótidos que codifican la cadena pesada o la cadena ligera, o transfectando un único vector que comprende secuencias polinucleotídicas de cadena ligera y pesada.

[0020] De acuerdo con otras realizaciones, la administración de uno o ambos del anticuerpo humanizado y el al menos un agente quimioterapéutico se lleva a cabo por una vía seleccionada del grupo que consiste en

administración intravenosa,, intraperitoneal oral, subcutánea, perfusión de extremidad aislada, infusión en un órgano y combinaciones de los mismos.

[0021] De acuerdo con diversas realizaciones, los usos comprenden además el tratamiento del sujeto con radiación.

[0022] En realizaciones particulares, los usos de la invención comprenden además la evaluación de al menos un parámetro seleccionado del grupo que consiste en: tasa de crecimiento tumoral, volumen tumoral, número de metástasis, recurrencia tumoral y combinaciones de los mismos.

[0023] En algunas realizaciones, el tumor es un sólido o un tumor no sólido. En algunas realizaciones, el tumor no sólido es una neoplasia maligna hematológica. En realizaciones particulares, el tumor se selecciona del grupo que consiste en un tumor de carcinoma colorrectal; un tumor de cáncer de pulmón no pequeño (NSCLC); un tumor de cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC); un tumor de carcinoma de mama; un tumor de melanoma; un tumor de carcinoma de ovario; un tumor de carcinoma cervical; un tumor de cáncer de páncreas; un tumor de carcinoma de cabeza y cuello; un tumor de carcinoma gastrointestinal; un tumor esofágico; un tumor de carcinoma hepatocelular; mieloma múltiple; un tumor de carcinoma de células renales; un tumor de próstata; linfoma no Hodgkin; enfermedad de Hodgkin; linfoma de células del manto; sarcoma de Kaposi; un tumor de carcinoma de células escamosas; un tumor de carcinoma basocelular; leucemia mieloide aguda (AML); leucemia mielocítica crónica (LMC); leucemia linfocítica aguda (LLA) y leucemia linfocítica crónica (CLL).

[0024] De acuerdo con diversas realizaciones, el sujeto es un mamífero humano o no humano. Según diversas realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

[0025] Otras realizaciones preferidas de la presente invención se establecen en las reivindicaciones dependientes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0026]

La Figura 1 muestra el efecto de HBAT-1 en un ensayo basado en la viabilidad de los linfocitos, cuando se añade a cultivos concomitantemente con control de vehículo (barras grises) o en combinación con 5FU (0,5 mg/ml, barras blancas) y se incubaron durante 72 Horas. **Fig. 1A.** HBAT-1 (0,5 ó 0,75 µg/ml como se indica) en ausencia y presencia de 5FU, presentado como % de diferencia en la supervivencia celular. **Fig. 1B.** La actividad de hBAT-1 (0,75ug/ml) en ausencia y presencia de 5FU, expresada por la Curva de Respuesta a la Zona bajo la dosis (AUC presentado como % de diferencia x ug/ml). El tiempo de incubación con hBAT-1 (72 horas) se indica en el eje x. **Fig. 1C.** El efecto del 5FU o control del vehículo en el ensayo funcional presentado como células viables/ml. El tiempo de incubación con 5FU o control del vehículo (72 horas) se indica en el eje x.

La Figura 2 muestra el efecto de HBAT-1 en un ensayo basado en la viabilidad de los linfocitos cuando se añade a cultivos de 24 antes de la adición de control del vehículo (barras grises) o 5FU (0,5 mg/ml, barras blancas), seguido de incubación durante 72 horas. **Fig. 2a.-** hBAT-1 (0,5 o 0,75 ug/ml como se indica) la actividad en ausencia y en presencia de 5-FU, presentada como % de diferencia en la supervivencia celular. **Fig. 2B.** La actividad de hBAT-1 (0,75 µg/ml) en ausencia y presencia de 5FU, presentada como área bajo una curva de respuesta a la dosis (AUC presentado como% diferencia x µg/ml). El tiempo de incubación con hBAT-1 (72 horas) se indica en el eje x.

La Figura 3 muestra el efecto de hBAT-1 en un ensayo basado en la viabilidad de los linfocitos cuando se añade de forma concomitante a los cultivos con el control del vehículo) barras grises) o en combinación con SN-38 (forma activa de irinotecán a 0,1 mg/ml, mientras barras) y se incubaron durante 72 horas. **Fig. 3A.** hBAT-1 (0,5 o 0,75 \ mu g/ml como se indica) en ausencia y presencia de SN-38, presentado como % de diferencia en la supervivencia celular. **Fig. 3B.** La actividad de hBAT-1 (0,75 \ mu g/ml) expresada por la curva de respuesta a la dosis bajo la zona (AUC presentado como % de diferencia x ug/ml). El tiempo de incubación con hBAT-1 (72 horas) se indica en el eje x.

La Figura 4 muestra el efecto de hBAT-1 en un ensayo basado en la viabilidad de los linfocitos cuando se añade a cultivos de 24 antes de la adición de control del vehículo (barras grises) o SN-38 (forma activa de irinotecán a 0,1ug/ml, barras blancas), seguido de incubación durante 72 horas. **Fig. 4A.** hBAT-1 (0,5 ó 0,75ug/ml como se indica) en ausencia y presencia de SN-38, presentado como % de diferencia en la supervivencia celular. **Fig. 4B.** hBAT-1 (0,75 ug/ml) la actividad expresada como área bajo una curva de respuesta de dosis (AUC presentado como % de diferencia x ug/ml). El tiempo de incubación con hBAT-1 (72 horas) se indica en el eje x.

La Figura 5 muestra el efecto de hBAT-1 en un ensayo basado en la viabilidad de los linfocitos cuando se añade a los cultivos (a concentraciones de respuesta a dosis de 0,25 a 1,25 ug/ml) de forma concomitante (**Fig. 5A**) o 24 antes de la adición (**Fig. 5B**) del control del vehículo (barras grises) o el agente quimioterapéutico indicado (barras blancas), seguido de incubación durante 72 horas. Cis, cisplatino (10 ug/ml); Oxa, oxaliplatino (10 ug/ml);

Tax, paclitaxel (0,43 ug/ml); Dac, dacarbazina (1 ug/ml). La actividad de hBAT-1 se presenta como área bajo una curva de respuesta a la dosis (AUC presentado como % de diferencia x ug/ml). El tiempo de incubación con hBAT-1 (72 horas) se indica en el eje x.

La Figura 6 muestra el efecto de hBAT-1 (0,75 o 1 ug/ml, como se indica) en un ensayo basado en la viabilidad de los linfocitos cuando se añade de forma concomitante a los cultivos con vehículo de control (barras negras) o en combinación con un agente quimioterapéutico (barras blancas) seguido de incubación durante 72 horas. Los agentes quimioterapéuticos utilizados fueron: citarabina a 2 mg/ml (**Fig 6A.**), ciclofosfamida a 1 mg/ml (**Fig 6B.**) y doxorubicina en 0,03 mg/ml (**Fig 6C.**). La actividad de hBAT-1 se presenta como % de diferencia en la supervivencia celular.

La Figura 7 muestra el efecto de hBAT-1 en un ensayo basado en la viabilidad de linfocitos CD4+ aislados humanos cuando se añaden (en 0,75ug/ml) 24 antes de la adición de control del vehículo (barras negras) o un agente quimioterapéutico (barras blancas), seguido por incubación durante 72 horas. Los agentes quimioterapéuticos utilizados fueron: 5FU en 1 ug/ml (**Fig 7A.**) y cisplatino a 10 ug/ml (**Fig 7B.**). La actividad de hBAT-1 se presenta como % de diferencia en la supervivencia celular.

La Figura 8 muestra el efecto antitumoral en ratones que llevan adenocarcinoma colorrectal (CRC) de vehículo (círculos negros); 5FU (20 mg/kg administrados en los días 6-9 y 15-16, cuadrados blancos); hBAT-1 (100 µg/ratón administrado en el día 10; cuadrados negros); y un régimen de combinación (círculos blancos) de hBAT-1 (100 µg/ratón administrado en el día 10) y 5FU (20 mg/kg administrados en los días 6-9 y 15-16).

La Figura 9 muestra el efecto antitumoral en ratones portadores de CRC de 5FU (20 mg/kg administrados en los días 6-9, 15-17, 22-24 y 29-31; cuadrados blancos) y un régimen de combinación (triángulos blancos) de hBAT-1 (100 µg/ratón administrado en los días 10, 18 y 25) y 5FU (20 mg/kg administrados en los días 6-9, 15-17, 22-24 y 29-31).

La Figura 10 muestra el porcentaje de supervivencia de ratones portadores de CRC tratados con vehículo (círculos blancos); 5FU (20 mg/kg administrados los días 6-9, 15 - 17, 22 - 24, 29 - 31, 36 - 38 y 43 - 45, triángulos negros); hBAT-1 (100 µg/ratón administrado en los días 10,18, 25, 32 y 39; negro cuadrados); y un régimen de combinación (diamantes negros) de hBAT-1 (100 µg/ratón administrado en los días 10, 18, 25, 32 y 39) y 5FU (20 mg/kg administrados en los días 6-9,15-17, 22 - 24, 29 - 31, 36 - 38 y 43 - 45).

La Figura 11 muestra el porcentaje de supervivencia de los ratones inyectados con células de melanoma B16 y tratados con 5-FU (50 mg/kg administrados en los días 1-4 y 7-8; diamantes negros) o un régimen de combinación (cuadrados blancos) de hBAT-1 (100 µg/ratón administrado en el día 10) y 5FU (50 mg/kg administrados en los días 1-4 y 7-8).

La Figura 12 muestra el efecto antitumoral, tal como se evaluó mediante el volumen tumoral mediano, tras el tratamiento con vehículo (círculos negros); irinotecán (100 mg/kg administrados los días 7 y 15, cuadrados negros); hBAT-1 (100 µg/ratón administrado en el día 10; círculos blancos); y un régimen de combinación (triángulos blancos) de hBAT-1 (100 µg/ratón administrado en el día 10) e irinotecán (100 mg/kg administrados en los días 7 y 15) en ratones portadores de CRC.

La Figura 13 muestra el porcentaje de supervivencia de ratones portadores de CRC tratados con vehículo (círculos negros); Irinotecán (100 mg/kg administrado los días 7 y 15, 22 y 29, triángulos negros); hBAT-1 (100 µg/ratón administrado en los días 10, 18, 25 y 32; cuadrados blancos); y un régimen de combinación (diamantes negros) de hBAT-1 (100 µg/ratón administrado en los días 10, 18, 25 y 32) e irinotecán (100 mg/kg administrados en los días 7 y 15, 22 y 29).

La Figura 14 muestra el efecto antitumoral, tal como se evaluó por el volumen medio del tumor, tras el tratamiento con vehículo (círculos negros); oxaliplatino (1 mg/kg administrado los días 4, 7 - 10, 14 - 17 y 22 - 23, cuadrados blancos); y un régimen de combinación (triángulos negros) de hBAT-1 (100 µg/ratón administrado en los días 11 y 18) y oxaliplatino (1 mg/kg administrados en los días 4, 7-10,14-17 y 22-23) En ratones portadores de CRC.

La Figura 15 muestra el porcentaje de supervivencia de ratones portadores de CRC tratados con vehículo (círculos negros); oxaliplatino (1 mg/kg administrado los días 4, 7 - 10, 14 - 17, 22 - 24, 29 - 31, cuadrados blancos); y un régimen de combinación (triángulos negros) de hBAT-1 (100 µg/ratón administrado en los días 11, 18, 25 y 32) y oxaliplatino (1 mg/kg administrados en los días 4, 7-10, 14-17, 22 -24, 29 - 31).

La Figura 16 muestra el efecto de una combinación de hBAT-1 y un agente quimioterapéutico en la protección contra la recurrencia del tumor, tal como se evaluó mediante el volumen tumoral medio (**Fig. 16A**) y el porcentaje de supervivencia (**Fig. 16B**). Los ratones (n = 3) que se habían curado de CRC durante 2 o 5 meses por un régimen de combinación de hBAT-1 y oxaliplatino, fueron luego re-desafiados con la misma línea celular CRC (cuadrados blancos). Además, los ratones ingenuos (n = 6) recibieron de nuevo CRC (círculos negros).

La **Figura 17** muestra el efecto de una combinación de hBAT-1 y un agente quimioterapéutico en la protección contra la recurrencia del tumor, tal como se evaluó mediante el volumen tumoral medio (**Fig. 17A**) y el porcentaje de supervivencia (**Fig. 17B**). Los ratones (n = 2) que habían sido previamente curados de CRC mediante un régimen combinado de hBAT-1 y oxaliplatino, como se indica por la falta de recurrencia tumoral tras el desafío con la misma línea celular de CRC, fueron re-estimulados con carcinoma de mama (cuadrados blancos). Desafío con carcinoma de mama se llevó a cabo 2 meses después de que los ratones mostraron resistencia contra recurrencia de tumor de CRC. Además, los ratones ingenuos (n = 6) recibieron de nuevo CRC (círculos negros).

La **Figura 18** muestra el efecto de la CT-11 en un ensayo de viabilidad celular, usando células T humanas de efector/memoria CD4+CD45RO+ (barras negras) y las células T ingenuas CD4+ CD45RO- (barras blancas) tratadas con hBAT (1 ug/ml), seguido de incubación durante 72 y 96 horas. Los resultados se expresan como % de diferencia en la supervivencia celular.

La **Figura 19** muestra las secuencias de aminoácidos de la región humanizada BAT-1 VK (SEQ ID NOS. 15-18). Cuando los residuos de la región BAT-1 Vk y la coincidencia de secuencia de región humana TEL9 Vk (SEQ ID NO. 130) con un punto [.] como se muestra. Cuando no está presente ningún aminoácido en una posición de residuo específica, se muestra un guión [-]. Cuando un aminoácido en la TEL9 FRs se cambia en la región humanizada BAT-1 Vk, se destaca en negrita. Las CDR se describen mediante el uso de la nomenclatura [= L1 =]. La numeración utilizada es según Kabat (Kabat et al., Sequences of proteins of immunological interest, Quinta Edición, U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Government Printing Office, 1991).

La **Figura 20** presenta las secuencias de aminoácidos de la región humanizada BAT-1 VH (SEQ ID NOS. 20-24). Donde se muestran los restos de la región de BAT-1 VH y la coincidencia de secuencia de región humana hshghv1295 VH (SEQ ID NO: 146) con un punto [.] Cuando no está presente ningún aminoácido en una posición de residuo específica, se muestra un guión [-]. Cuando un aminoácido en las FRs hshghv1295 se cambia en la región VH humanizada de BAT-1, se resalta en negrita. Las CDR se describen mediante el uso de la nomenclatura [= H1 =], mientras que [----] denota parte del bucle estructural H1. La numeración utilizada es de acuerdo con Kabat (Kabat et al., *Ibid*).

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

[0027] El término "anticuerpo" (también denominado "inmunoglobulina") se utiliza en el sentido más amplio y abarca específicamente anticuerpos monoclonales (incluyendo los anticuerpos monoclonales de longitud completa) y fragmentos de anticuerpos siempre que presenten la actividad biológica deseada. Los "fragmentos de anticuerpo" comprenden una porción de un anticuerpo de longitud completa, generalmente la región de unión a antígeno o región variable de la misma. Ejemplos de fragmentos de anticuerpos incluyen fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂ y Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales; moléculas de anticuerpo monocaténario; y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpo.

[0028] La unidad básica de la estructura del anticuerpo de origen natural es un complejo de glicoproteína heterotetramérica de aproximadamente 150.000 daltons, compuesto de dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H) idénticas, unidas entre sí por ambas asociaciones no covalentes y mediante enlaces de disulfuro. Cada cadena pesada y ligera también tiene puentes de disulfuro de intracadena regularmente espaciados. Existen cinco clases de anticuerpos humanos (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE), y dentro de estas clases, se reconocen varias subclases sobre la base de diferencias estructurales, tales como el número de unidades de inmunoglobulina en una sola molécula de anticuerpo, la estructura de puente de disulfuro de las unidades individuales, y diferencias en la longitud y secuencia de la cadena. La clase y subclase de un anticuerpo es su isotipo.

[0029] Las regiones aminoterminales de las cadenas pesadas y ligeras son más diversas en la secuencia de las regiones carboxi terminales, y por lo tanto se denominan dominios variables. Esta parte de la estructura del anticuerpo confiere la especificidad de unión al antígeno del anticuerpo. Un dominio de variable pesada (VH) y un dominio de variable ligera (VL) forman un solo sitio de unión al antígeno, por lo tanto, la unidad de inmunoglobulina básica tiene dos sitios de unión al antígeno. Se cree que restos de aminoácidos particulares forman una interfaz entre los dominios variables de cadena ligera y pesada (Chothia et al., J. Mol. Biol. 186, 651 - 63 (1985), Novotny y Haber, (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82 4592 - 4596).

[0030] La porción carboxi terminal de las cadenas pesadas y ligeras forman los dominios constantes, es decir, CH1, CH2, CH3, CL. Aunque hay mucha menos diversidad en estos dominios, hay diferencias de una especie animal a otra, y además, dentro del mismo individuo hay varios isotipos diferentes de anticuerpo, cada uno de los cuales tiene una función diferente.

[0031] El término "región estructural" o "FR" se refiere a los residuos de aminoácidos en el dominio variable de un anticuerpo que son diferentes de los residuos aminoácidos de la región hipervariable tal como se definen aquí. El

término región hipervariable como se usa en la presente memoria se refiere a los residuos de aminoácidos en el dominio variable de un anticuerpo que son responsables de la unión al antígeno. La región hipervariable comprende residuos de aminoácidos de una "región determinante de complementariedad" o "CDR". Las CDR son principalmente responsables de la unión a un epítipo de un antígeno. La extensión de FRs y CDRs se ha definido con precisión (véase, Kabat et al., Ibid).

[0032] El término "inmunoglobulina humana de aceptor" se refiere a la inmunoglobulina humana que proporciona el marco para un anticuerpo humanizado.

[0033] Tal como se utiliza aquí, el término "anticuerpo humanizado" se refiere a un anticuerpo que comprende una región marco de un anticuerpo humano y una o más CDR de un no-humano (por lo general un ratón o una rata) de inmunoglobulina. Partes de una inmunoglobulina humanizada, excepto posiblemente las CDR, son sustancialmente idénticas a partes correspondientes de secuencias de inmunoglobulina humana natural. Sin embargo, en algunos casos pueden modificarse restos de aminoácidos específicos, por ejemplo en las regiones del armazón, con el fin de optimizar el rendimiento del anticuerpo humanizado. Es importante destacar que se espera que el anticuerpo humanizado se una al mismo antígeno que el anticuerpo donante que proporciona las CDR. Para más detalles, véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N° 5.225.539 asignada al Medical Research Council, Reino Unido.

[0034] Los términos "una región marco de una inmunoglobulina humana aceptora" y "una región marco derivada de una inmunoglobulina humana aceptora", y expresiones gramaticales similares se utilizan intercambiamente aquí para referirse a una región marco o parte de la misma que tiene la misma secuencia de aminoácido de la inmunoglobulina humana aceptora.

[0035] El término "una región marco modificada de una inmunoglobulina humana aceptora" y expresiones gramaticales similares se refiere a una región marco que se altera en su secuencia de aminoácidos, por ejemplo, por sustitución o delección o modificación química de residuos de ácido de uno o más aminoácidos, en comparación con la secuencia de la inmunoglobulina humana aceptora original. La modificación en la región FR puede llevarse a cabo para optimizar el rendimiento del anticuerpo humanizado que se está construyendo, por ejemplo para optimizar la unión del antígeno y evitar los choques estéricos. Una explicación detallada de la base y el fundamento para modificar residuos específicos en las regiones FR de una inmunoglobulina aceptora para la construcción de un anticuerpo BAT humanizado se proporciona en la Solicitud de Patente de EE.UU. publicada bajo el número 2008/0025980.

[0036] Además, una FR puede modificarse químicamente en uno o más residuos de aminoácidos, ya sea por procesos naturales, tales como procesamiento u otras modificaciones postraduccionales, o mediante técnicas de modificación química. Las modificaciones químicas incluyen, sin limitación, acetilación, acilación, amidación, ADP-ribosilación, glicosilación, formación de anclaje GPI, unión covalente de un derivado líquido o lipídico, metilación, miristinación, pegilación, prenilación, fosforilación, ubiquitación o cualquier proceso similar.

[0037] El término "anticuerpo humano" se refiere a un anticuerpo codificado por un gen de origen realmente en un ser humano, o un alelo, variante o mutante del mismo.

[0038] El término "efecto antitumoral" como se usa en el presente documento, se refiere a un efecto biológico beneficioso, que se puede manifestar por uno cualquiera o más de: una disminución o estabilización de volumen del tumor, una disminución o estabilización del número de células tumorales, disminución o estabilización de la tasa de crecimiento tumoral, disminución o estabilización del número de metástasis, protección contra la recurrencia tumoral, aumento de la esperanza de vida o supervivencia del sujeto con el tumor, aumento de la esperanza de vida o supervivencia sin progresión de la enfermedad del sujeto con el tumor o la mejora de diversos síntomas fisiológicos asociados con el estado canceroso. Un "efecto antitumoral" también puede manifestarse por la capacidad de la combinación de la invención para prevenir la aparición de tumor en el primer lugar o la recurrencia del tumor. Dadas sus propiedades, la presente invención puede usarse en el tratamiento de cáncer agudo, de cáncer latente, controlado o estabilizado, así como en la profilaxis del cáncer.

[0039] El término "mamífero" significa cualquier mamífero, incluyendo animales de compañía, tales como perros y gatos; animales de granja, tales como cerdos, ganado vacuno, ovejas y cabras; animales de laboratorio, tales como ratones y ratas; primates, tales como monos, simios y chimpancés; y preferiblemente, seres humanos.

[0040] El término "cantidad eficaz" con respecto al anticuerpo humanizado y el agente quimioterapéutico por entenderse como una cantidad de cada uno de estos agentes activos requeridos para lograr un efecto terapéutico, sin causar efectos secundarios adversos excesivos o incontrolables. La cantidad eficaz requerida para conseguir el resultado final terapéutico puede depender de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, el tipo específico del tumor y la gravedad del estado del paciente, y si la combinación se coadministra adicionalmente con la radiación. La cantidad eficaz (dosis) de los agentes activos, en el contexto de la presente invención, debería ser suficiente para producir una respuesta terapéutica beneficiosa en el sujeto a lo largo del tiempo, incluyendo la inhibición del crecimiento tumoral, la reducción de la velocidad de crecimiento del tumor, la prevención del tumor y crecimiento de metástasis y supervivencia mejorada.

[0041] El término "supervivencia mejorada", como se usa en el presente documento, se refiere a una longitud de tiempo prolongado durante el cual el sujeto o paciente está vivo después del tratamiento de acuerdo con la presente invención. La supervivencia mejorada denota la mayor probabilidad de permanecer libre de progresión de la enfermedad para un individuo que sufre de cáncer después de un tratamiento particular. También se utiliza para describir el porcentaje elevado de individuos en un grupo cuya enfermedad es probable que se mantenga estable (no mostrando signos de progresión) después de un período de tiempo especificado, en comparación con un grupo control. También se utiliza para describir el porcentaje elevado de individuos en un grupo cuya enfermedad es probable que se cure (no mostrando signos de enfermedad) después de un período de tiempo especificado, en comparación con un grupo de control. Este parámetro puede medirse mediante cualquiera de los criterios de valoración clínicos habituales denominados "supervivencia libre de progresión", "supervivencia global" y "supervivencia libre de enfermedad", utilizados como indicación de la eficacia de un tratamiento particular.

[0042] El término "tolerancia a los agentes quimioterapéuticos" se refiere a la capacidad fisiológica, fisicoquímica y inmunológica de un sujeto a tolerar los efectos secundarios adversos asociados con el tratamiento con uno o más agentes quimioterapéuticos. Por consiguiente, el término "mejora de la tolerabilidad a agentes quimioterapéuticos" se refiere al aumento de la capacidad fisiológica y fisicoquímica de tales efectos secundarios adversos, de modo que la gravedad de los efectos secundarios adversos se disminuye y/o se disminuye el número de efectos secundarios. En consecuencia, "la mejora de la tolerabilidad a los agentes quimioterapéuticos" puede referirse a la mejora de la calidad de vida de los pacientes con cáncer tratados con agentes quimioterapéuticos.

[0043] El término "recurrencia del tumor" se refiere a la re-emergencia, reaparición, re-crecimiento o la proliferación de un tumor del mismo tipo, ya sea en la misma ubicación o en una ubicación diferente, después de un período durante el cual el crecimiento del original tumor se ha invertido, detenido o inhibido.

[0044] El término "mejora o aumenta la supervivencia de los linfocitos" tal como se utiliza aquí se refiere a la capacidad de una combinación particular de tratamientos para prolongar la viabilidad de los linfocitos in vitro o in vivo, en comparación con la viabilidad de una población de células idéntica a sólo uno de los tratamientos. Por ejemplo, ciertas combinaciones de hBAT-1 y agentes quimioterapéuticos mejoran la supervivencia de linfocitos, como se evaluó en un ensayo in vitro, como se ejemplifica en el Ejemplo 1 en el presente documento.

Usos de la invención

[0045] Inmunoterapéuticas de cáncer están dirigidas en general a la modulación de la respuesta del sistema inmune para inducir o potenciar la destrucción de las células tumorales y controlar el crecimiento del tumor. Este enfoque utiliza diversos inmunomoduladores que incluyen anticuerpos monoclonales que se unen selectivamente a los determinantes específicos en las células T de este modo, ya sea que se abre una vía de activación o induce un efecto inhibidor.

[0046] De acuerdo con ciertos aspectos de la presente invención, la administración del anticuerpo humanizado inmunoestimulador en conjunción con al menos un agente quimioterapéutico antitumoral actúa para aumentar el efecto antitumoral de agentes quimioterapéuticos, y viceversa. En realizaciones preferidas, las combinaciones del anticuerpo inmunoestimulador junto con al menos un agente quimioterapéutico mejoran el resultado clínico de una manera significativa en comparación con cada uno de los tratamientos solos. En una realización preferida, existe una sinergia cuando los tumores se tratan con el anticuerpo humanizado de la invención en conjunción con al menos un agente quimioterapéutico, y, además, opcionalmente, en combinación con radiación.

[0047] En otras palabras, de acuerdo con un aspecto de la presente invención, el efecto antitumoral del anticuerpo humanizado de la invención se aumenta más de lo esperado cuando se combina con al menos un agente quimioterapéutico. Sinergia se puede mostrar por mayor efecto antitumoral con tratamiento combinado que cabría esperar a partir del efecto aditivo de tratamiento con el anticuerpo humanizado y el agente quimioterapéutico, cada uno por sí mismo. Por ejemplo, la sinergia se demuestra en los Ejemplos 2, 3 y 6 en este documento, que revelan que la terapia de combinación de acuerdo con la invención ejerce un mayor efecto antitumoral, tal como se mide tanto por el volumen del tumor y la supervivencia de ratones portadores de tumores, en comparación con el efecto de cualquiera del anticuerpo o la quimioterapia sola. Más específicamente, en la evaluación de efecto sobre el volumen del tumor, la Figura 8 muestra que la administración de la combinación de hBAT-1 y 5-FU es ventajoso sobre cada agente por sí mismo, y la Figura 9 muestra que la combinación de hBAT-1 y 5-FU es sinérgico sobre 5FU por sí mismo. Del mismo modo, en la evaluación de efecto sobre la supervivencia, se ha demostrado que la administración de la combinación de hBAT-1 y 5-FU es ventajosa sobre cada agente por sí mismo (Figura 10) o más de 5FU por sí mismo (Figura 11). Una combinación diferente, a saber hBAT-1 y oxaliplatino, no sólo es ventajoso sobre el oxaliplatino en el aumento de la supervivencia, sino que también induce la remisión completa en algunos de los sujetos (Figura 15). Sinergia también se demuestra por la remisión completa y la generación de protección de memoria específica de tumor en ratones portadores de tumores tratados con la terapia de combinación de la invención en comparación con las monoterapias correspondientes (Figuras 10, 15, 16, 17).

[0048] Los efectos in vivo ejercidos por las combinaciones de la invención son compatibles con ensayos funcionales in vitro de supervivencia de las células de linfocitos como se describe en el Ejemplo 1 en el presente documento.

Como se ejemplifica, el tratamiento secuencial de los linfocitos murinos con hBAT-1 seguido de 5FU (administrada después de un período de 24 horas) inesperadamente mejorada de supervivencia de linfocitos en aproximadamente un 30% (Figura 2A). El tratamiento concomitante de los linfocitos con hBAT-1 y 5-FU sólo ligeramente mejoró la supervivencia de linfocitos (Figura 1A) en comparación con el tratamiento con hBAT-1 solo, y 5FU por sí no mejoraron la supervivencia celular (Fig. 1C), lo que indica sinergia mecanicista del tratamiento secuencial programado. La actividad sinérgica se observó también en ensayos *in vitro* con la combinación de agente quimioterapéutico cisplatino y el anticuerpo humanizado (Figura 7B). Por lo tanto, la combinación de ciertos agentes quimioterapéuticos, con el anticuerpo humanizado descrito en la presente da como resultado efectos sinérgicos *in vitro* e *in vivo*.

[0049] El efecto sinérgico que se describe y se ejemplifica en este documento es totalmente inesperado, dado que los anticuerpos MTD y agentes quimioterapéuticos son conocidos por tener mecanismos de acción y tipos de objetivos completamente diferentes e incluso opuestos. Es decir, anticuerpos BAT funcionan mediante la estimulación de células de funcionamiento inmune (como se describe por ejemplo en Hardy et al 1994; Hardy et al 1997), mientras que los agentes quimioterapéuticos tales como 5FU y oxaliplatino actúan matando las células que se dividen rápidamente, incluyendo las células de funcionamiento inmune.

[0050] Como se ejemplifica en este documento, las combinaciones de acuerdo con la presente invención son aquellos en los que el uso de los agentes quimioterapéuticos en combinación con el anticuerpo humanizado descrito en este documento, muestran un aumento o mejora de la supervivencia celular de linfocitos. Como se describe en el Ejemplo 1 y en las Figuras 1-7, la supervivencia celular de linfocitos se puede evaluar convenientemente utilizando ensayos *in vitro*.

[0051] El efecto antitumoral inducido por las combinaciones de la invención incluye la prevención, la inhibición de la progresión de un tumor, la reducción del crecimiento del tumor y la protección contra la recurrencia del tumor, incluyendo tumores cancerosos y no cancerosos. La progresión de un tumor incluye la invasividad, metástasis, recurrencia y aumento en el tamaño del tumor. La reducción del crecimiento del tumor también incluye la destrucción o eliminación de un tumor que conduce a completar la remisión.

[0052] Además, la invención se ha encontrado, además, para ser eficaz para mejorar la tolerabilidad a los agentes quimioterapéuticos. Como se conoce en la técnica, un importante revés para pacientes sometidos a quimioterapia del cáncer es la aparición de efectos secundarios adversos graves y perjudiciales debido a la potente toxicidad de la mayoría de los agentes quimioterapéuticos. Como se ejemplifica en el presente documento en el Ejemplo 3, el uso de un anticuerpo humanizado BAT (CT-011) en combinación con 5-FU en la toxicidad limitante de los niveles de dosis (DLT), utilizando un esquema de administración secuencial, resulta en una mayor supervivencia de los ratones. Estas observaciones apoyan el uso de anticuerpos humanizados MTD para la mejora de la tolerabilidad a los agentes quimioterápicos en pacientes sometidos a quimioterapia.

[0053] La invención mejora aún más la supervivencia en un sujeto con un tumor, que comprende la administración del anticuerpo humanizado combinado con la administración adicional de uno o más agentes quimioterapéuticos. Por ejemplo, el efecto de "curado" inducido por CT-011 en pacientes con cáncer humanos (Ejemplo 8) soporta tal anticuerpo de monoterapia. Este aspecto de la invención es particularmente ventajoso en los casos en que la quimioterapia ha fallado o cuando el paciente es incapaz de tolerar agentes quimioterapéuticos.

[0054] La invención proporciona además la reducción o prevención de la recurrencia de un tumor, que comprende la administración del anticuerpo humanizado en combinación con la administración adicional de uno o más agentes quimioterapéuticos. Como se ha demostrado en el presente documento en el Ejemplo 6, el tratamiento de combinación de animales de experimentación utilizando el anticuerpo humanizado y agentes quimioterapéuticos indujeron claramente un efecto de "memoria", de manera que la recurrencia del tumor se inhibió al volver a desafío con el tipo de tumor original.

[0055] Todos los tipos de tumores pueden ser tratados por los métodos de la presente invención. Los tumores pueden ser sólidos o no sólidos.

[0056] Algunos ejemplos de tumores sólidos que se pueden tratar con la combinación de la presente invención incluyen carcinomas, sarcomas, gliomas o blastomas. Algunos ejemplos de tales tumores incluyen tumores epidermoides, tumores escamosos, tales como tumores de cabeza y cuello, tumores colorrectales, tumores de próstata, tumores de mama, tumores de pulmón, incluyendo células pequeñas y tumores de pulmón de células no pequeñas, tumores pancreáticos, tumores de tiroides, tumores de ovario, tumores de hígado, tumores de esófago y los tumores gástricos. Otros ejemplos incluyen el sarcoma de Kaposi, tumores del SNC, neuroblastomas, hemangioblastomas capilares, meningiomas y metástasis cerebrales, melanoma, gastrointestinal y carcinomas renales y sarcomas, rhabdomyosarcoma, glioblastoma, preferiblemente glioblastoma multiforme, y leiomyosarcoma. Ejemplos de cánceres de piel vascularizados incluyen carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales y los cánceres de piel que se pueden tratar mediante la supresión del crecimiento de queratinocitos malignos, tales como queratinocitos malignos humanos.

[0057] Algunos ejemplos de tumores no sólidos incluyen leucemias, mielomas múltiples y linfomas. Algunos ejemplos de leucemias incluyen leucemia mielocítica aguda (AML), leucemia mielocítica crónica (LMC), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia eritrocítica o leucemia monocítica. Algunos ejemplos de linfomas incluyen linfomas asociados con la enfermedad de Hodgkin, enfermedad o linfoma de células del manto no Hodgkin.

[0058] Tipos actualmente preferidos de tumores se seleccionan del siguiente grupo: carcinoma colorrectal; carcinoma de pulmón incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC); carcinoma de mama; melanoma; carcinoma ovárico; carcinoma cervical, cáncer de páncreas; cabeza y cuello carcinoma; carcinoma gastrointestinal; tumores de esófago; carcinoma hepatocelular; mieloma múltiple; carcinoma de células renales; tumores de próstata; linfoma no Hodgkin; enfermedad de Hodgkin; linfoma de células del manto; sarcoma de Kaposi; carcinoma de células escamosas; carcinoma de células basales; leucemia mieloide aguda (AML); leucemia mielocítica crónica (CML); leucemia linfocítica aguda (ALL); leucemia linfocítica crónica (CLL).

[0059] En la terapia de combinación de la invención, los anticuerpos se pueden administrar en paralelo a la quimioterapia, por ejemplo simultáneamente. Otros esquemas de administración se pueden usar también que implican administrar alternativamente los dos tipos de tratamiento.

Anticuerpo humanizado utilizado en la invención

[0060] Como se usa en el presente documento, los términos "BAT" y "anticuerpo BAT" se usan en un sentido amplio y cubre específicamente anticuerpos idénticos a, o basados en el anticuerpo monoclonal murino conocido como MBAT-1, o un fragmento de unión a antígeno del mismo. El anticuerpo monoclonal MBAT-1 es secretado por la línea celular de hibridoma depositada en la Colección Nacional de Cultivos de Microorganismos (CNCM), bajo el n° de Acceso 1-1397, como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.897.862. Además "BAT" y un "anticuerpo BAT" puede referirse a un anticuerpo, que reconoce el mismo epítipo antigénico como MBAT-1, por ejemplo un anticuerpo quimérico como se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos publicada con el número 2003/0026800. Un anticuerpo BAT incluye también un anticuerpo humanizado, varios ejemplos de los cuales se dan a conocer en el documento WO03/099196 y solicitud de patente US publicada con el n° 2008/0025980. Los términos "CT-011", "HBAT" y "HBAT-1" se usan indistintamente en este documento para referirse a un anticuerpo humanizado de acuerdo con la invención.

[0061] En general, la región variable de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal humanizado se caracteriza por la fórmula:

$$FR_{L1}-CDR_{L1}-FR_{L2}-CDR_{L2}-FR_{L3}-CDR_{L3}-FR_{L4}$$

en donde cada FR es independientemente una región marco de un anticuerpo humano y cada CDR es independientemente una región determinante de complementariedad del anticuerpo mBAT-1 monoclonal.

[0062] En general, la región variable de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal humanizado se caracteriza por la fórmula:

$$FR_{H1}-CDR_{H1}-FR_{H2}-CDR_{H2}-FR_{H3}-CDR_{H3}-FR_{H4}$$

en donde cada FR es independientemente una región marco de un anticuerpo humano y cada CDR es independientemente una región determinante de complementariedad del anticuerpo mBAT-1 monoclonal.

[0063] El anticuerpo TEL-9 humano fue identificado en diversas bibliotecas de genes de variable de cadena (V) de inmunoglobulina pesada (VH) y ligera (kappa V y lambda V) preparados a partir de linfocitos de sangre periférica de donantes no inmunizados (Marks et al. J Mol Biol. 1991, 222: 581-97). Este anticuerpo se demostró que se unía específicamente al antígeno de lisozima de huevo blanco de pavo (TEL).

[0064] Las secuencias de aminoácidos de FR derivadas o modificadas de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo TEL9 humano pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en: FR_{L1}, [EIVLT QSPSS LSASV GDRVIT ITC; SEQ ID NO: 1]; FR_{L2}, [W (F o Y) QQKPG KAPKL (W o L) IY; SEQ ID NO: 2]; FR_{L3}, [GVPSR FSGSG SGT (D o S) (Y o F) (C o T) LTINS LQPED FATYY C; SEQ ID NO: 3]; y FR_{L4}, [FGGGT KLEIK; SEQ ID NO: 4].

[0065] Anticuerpo hsiggv1295 humano se aisló a partir de hibridomas estables y líneas celulares B transformadas por el virus Epstein-Barr de la sangre líquida o periférica sinovial de tres pacientes con artritis reumatoide y un paciente con lupus eritematoso sistémico (de Fang et al., J Exp Med. 1994, 179: 1445-1456).

[0066] Las secuencias de aminoácidos de FR derivadas o modificadas de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo hsighv1295 humano pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en: FR_{H1}, [Q (I o V) QIV QSGSE LKKPG ASVKI SCKAS GY (T o S) F (T o S); SEQ ID NO: 5]; FR_{H2}, [WV (R o K) QAPGQ GL (Q o K) WMG;

SEQ ID NO: 6]; FR_{H3}, [RF (V o A) FSLDT SV (N o S) TAYLQ ITSL (T o N) AEDTG MYFC (V o A) (R o K); SEQ ID NO: 7]; y FR_{H4}, [WGQGT LTVS S; SEQ ID NO: 8].

[0067] De acuerdo con diversas realizaciones, el anticuerpo humanizado comprende: una región variable de cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en: BATR_{KA} (SEQ ID NO: 15), BATR_{KB} (SEQ ID NO: 16), BATR_{KC} (SEQ ID NO: 17), y BATR_{KD} (SEQ ID NO: 18); y

una región variable de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en: A (SEQ ID NO: 20), BATR_{Hb} (SEQ ID NO: 21), BATR_{Hc} (SEQ ID NO: 22), BATR_{Hd} (SEQ ID NO: 23) y BATR_{He} (SEQ ID NO: 24).

[0068] De acuerdo con todavía otras realizaciones, el anticuerpo humanizado comprende regiones variables seleccionadas del grupo que consiste en: BATR_{HA}/BATR_{KA} (SEQ ID NO: 20/SEQ ID NO: 15), BATR_{HB}/BATR_{KA} (SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 15), BATR_{HB}/BATR_{KB} (SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 16), BATR_{HC}/BATR_{KB} (SEQ ID NO: 22/SEQ ID NO: 16), BATR_{HB}/BATR_{KD} (SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 18), y BATR_{HC}/BATR_{KD} (SEQ ID NO: 22/SEQ ID NO: 18).

[0069] De acuerdo con diversas realizaciones preferidas, el anticuerpo humanizado monoclonal tiene regiones variables correspondiente a BATR_{HC}/BATR_{KD} (SEQ ID NO: 22/SEQ ID NO: 18).

[0070] En una realización, el anticuerpo BAT humanizado tiene una región variable de cadena pesada como se establece en SEQ ID NO: 22 que puede codificarse por la secuencia de polinucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 90.

[0071] En una realización, el anticuerpo humanizado tiene una región variable de cadena ligera como se establece en SEQ ID NO: 18 que puede estar codificada por la secuencia de polinucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 89. Secuencias de aminoácidos y de nucleótidos de los anticuerpos humanizados adecuados para su uso en la invención se describen en la solicitud de patente US publicada con el nº 2008/0025980. Regiones marco de anticuerpo humano de regiones variables de cadena pesada y regiones variables de cadena ligera adecuadas para su uso en la invención incluyen, por ejemplo SEQ ID NOS: 111-128 y SEQ ID NOS: 130-144, respectivamente.

Quimioterapia

[0072] Los fármacos de quimioterapia se dividen en varios grupos en función de su efecto sobre las células cancerosas, las actividades celulares o procesos en los que el fármaco interfiere, o las fases específicas del ciclo celular afecta a la droga. Por consiguiente, los medicamentos de quimioterapia caen en una de las siguientes categorías: agentes alquilantes, nitrosoureas, antimetabolitos, antraciclinas, inhibidores de topoisomerasa I y II, inhibidores de la mitosis, entre otras cosas, medicamentos basados platino, esteroides y agentes anti-angiogénicos.

[0073] Los antimetabolitos, también denominados "análogos de nucleósidos", sustituyen las sustancias naturales como bloques de construcción en ecules de ADN en moles, alterando de este modo la función de las enzimas requeridas para el metabolismo celular y la síntesis de proteínas. En el caso de que se mimetizan con los nutrientes necesarios para el crecimiento celular, las células se someten a lisis con el tiempo. Si un nucleósido se sustituye con un análogo de nucleósido no funcional, este último se incorpora en el ADN y el ARN, finalmente induce la detención del ciclo celular y la apoptosis mediante la inhibición de la capacidad de la célula para sintetizar ADN. Los antimetabolitos son específicos al ciclo celular y son más eficaces durante la fase S de la división celular, ya que principalmente actúan sobre las células sometidas a la síntesis de nuevo ADN para la formación de nuevas células. Las toxicidades asociadas con estos fármacos se ven en las células que están creciendo y dividiéndose rápidamente. Ejemplos de antimetabolitos incluyen antagonistas de purina, antagonistas de pirimidina, y antagonistas de folato. Estos agentes dañan las células durante la fase S y se usan comúnmente para tratar leucemias, tumores de mama, ovario, y el tracto gastrointestinal, así como otros tipos de cáncer. Los ejemplos específicos de antimetabolitos incluyen 5-fluorouracilo (también conocidos como 5-FU), capecitabina, 6-mercaptopurina, metotrexato, geincitabina, citarabina, fludarabina y pemetrexado.

[0074] Fármacos quimioterapéuticos a base de platino reticulan ADN de varias maneras diferentes, lo que interfiere con la división celular por mitosis. El ADN dañado provoca los mecanismos de reparación de ADN, que a su vez activan la apoptosis cuando la reparación resulta imposible. Los más notables entre los cambios en el ADN son los 1,2-intracatenarios reticulados con bases de purina. Estos incluyen aductos de 1,2-intracatenarios d(ApG) que forman casi el 90% de los aductos y los aductos d(ApG) 1,2-intracatenarios menos comunes. Aductos d(GpXpG) 1,3-intracatenarios ocurren pero se escinden fácilmente mediante la reparación por escisión de nucleótidos (NER). Otros aductos incluyen reticulaciones intercatenarios y aductos no funcionales que se han postulado para contribuir a la actividad de los fármacos a base de platino. La interacción con proteínas celulares, particularmente proteínas de dominio HMG, también se ha propuesto como un mecanismo de interferir con la mitosis, aunque esto no es probablemente su principal método de acción. Fármacos quimioterapéuticos basados platino incluyen cisplatino (también conocido como cisplatino o *cis*-diaminadichloruroplatino II (CDDP), carboplatino y oxaliplatino. El cisplatino se designa con frecuencia como un agente de alquilación, a pesar de que no tiene un grupo alquilo y no puede llevar a cabo la alquilación de reacciones. Se clasifica correctamente como similares a alquilantes. Fármacos

quimioterapéuticos basados en platino se utilizan para tratar varios tipos de cánceres, incluyendo sarcomas, algunos carcinomas (por ejemplo, cáncer de pulmón de células pequeñas, y cáncer de ovario), linfomas y tumores de células germinales.

- 5 **[0075]** Inhibidores mitóticos interfieren con la división celular. El agente quimioterapéutico más conocido de esta categoría es paclitaxel (también conocido como Taxol®, "alcaloide vegetal", "taxano" y un "agente antimicrotubular"). Junto con docetaxel, se forma la categoría de drogas de los taxanos. Sin embargo, se conocen otros inhibidores de la mitosis, incluyendo, pero no limitado a, etopósido, vinblastina y vincristina. Paclitaxel actúa interfiriendo con el crecimiento normal de microtúbulos durante la división celular por detención de su función; hiper-estabiliza su estructura. Esto destruye la capacidad de las células para utilizar su citoesqueleto de manera flexible. Específicamente, el paclitaxel se une a la subunidad β de la tubulina, el "bloque de construcción" de los microtúbulos, y la unión de paclitaxel bloquea estos bloques de construcción en el lugar. El complejo de microtúbulos/paclitaxel resultante no tiene la capacidad de desmontarse. Esto afecta negativamente a la función celular porque el acortamiento y alargamiento de los microtúbulos (denominado inestabilidad dinámica) es necesario para su función como un mecanismo para el transporte de otros componentes celulares. Por ejemplo, durante la mitosis, los microtúbulos posicionan los cromosomas a lo largo de su replicación y la posterior separación en los dos núcleos celulares hija. Además, el paclitaxel induce la muerte celular programada (apoptosis) en células de cáncer mediante la unión a la proteína de detener la apoptosis Bcl-2 (leucemia 2 de células B) y así detener su función.
- 10
- 20 **[0076]** Otro grupo de medicamentos que interacciona con ADN ampliamente utilizados en la quimioterapia contra el cáncer es el grupo de antibióticos de antraciclina que incluye, entre otras cosas, daunorrubicina, doxorubicina (también conocida como Adriamycin® y hidroclicloruro de doxorubicina), respinomicina D e idarrubicina. Estos fármacos interactúan con el ADN por intercalación y la inhibición de la biosíntesis macromolecular inhibiendo de este modo la progresión de la enzima topoisomerasa II, que se desenrolla de ADN para la transcripción. Se estabiliza el complejo de la topoisomerasa II después de que se ha roto la cadena de ADN para la replicación, la prevención de la doble hélice de ADN de volverse a cerrar y detener así el proceso de replicación. Se utiliza comúnmente en el tratamiento de una amplia gama de tipos de cáncer.
- 25
- 30 **[0077]** Los fármacos alquilantes antineoplásicos atacan directamente el ADN. Se unen un grupo alquilo al ADN, nucleobases de guanina de reticulación en hebras de la doble hélice de ADN. Esto hace que los hilos no pueden desenrollarse y separarse. Al ser necesario en la replicación del ADN, las células pueden ya no dividirse. Estos fármacos actúan de forma no específica. La ciclofosfamida es un agente alquilante, sin embargo, es una sustancia inmunosupresora muy potente.
- 35
- 40 **[0078]** Los inhibidores de topoisomerasa I y II interfieren con la actividad enzimática de la topoisomerasa I y 2, respectivamente, llevando eventualmente a la inhibición tanto de la replicación del ADN como la transcripción. Ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa I incluyen topotecán e irinotecán. Irinotecán, es un profármaco convertido en un metabolito biológicamente activo 7-etilo-10-hidroxi-camptotecina (SN-38) por una enzima convertidora de carboxilesterasa. Mil veces más potente que su compuesto padre irinotecán, SN-38 inhibe la actividad de la topoisomerasa I al estabilizar el complejo escindible entre la topoisomerasa I y ADN, dando como resultado roturas en el ADN que inhiben la replicación del ADN y activan la muerte celular apoptótica. Debido a que la síntesis de ADN en curso es necesario para irinotecán para ejercer sus efectos citotóxicos, también se clasifica como un agente de la fase S-específica. Ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa II incluyen etopósido y tenipósido.
- 45
- [0079]** Los agentes anti-angiogénicos interfieren con la generación de nuevos vasos sanguíneos, llevando eventualmente a la "inanición" de tumores. Ejemplos no limitativos de agentes anti-angiogénicos incluyen el anticuerpo monoclonal bevacizumab, dopamina y tetratiomolibdato.
- 50
- [0080]** El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es una glucoproteína dimérica 32-42 kDa que media la vasodilatación, aumento la permeabilidad vascular y la mitogénesis de células endoteliales. El empalme exón diferencial de los resultados de genes VEGF en tres principales especies de ARNm que codifican tres isoformas secretadas (subíndices denotan los números de aminoácidos): VEGF189, VEGF165, y VEGF121. Un número de variantes de empalme de menor importancia también se han descrito (VEGF206, VEGF183, VEGF145 y VEGF148). Las variantes de polipéptidos de VEGF y su uso en la terapia del cáncer se describen, por ejemplo, en el documento WO/2003/012105.
- 55

Radiación

- 60 **[0081]** La fuente de radiación que puede ser utilizada en combinación con el anticuerpo humanizado y el agente quimioterapéutico puede ser externo o interno al paciente que está siendo tratado. Cuando la fuente es externa al paciente, la terapia se conoce como terapia de radiación de haz externo (RHE). Cuando la fuente de radiación es interna al paciente, el tratamiento se denomina braquiterapia (BT).
- 65 **[0082]** La radiación se administra de acuerdo con técnicas estándar bien conocidas usando el equipo estándar fabricado para este propósito, tales como AECL Theratron y Varian Clinac.

[0083] La distancia entre la fuente de la radiación externa y el punto de entrada en el paciente puede ser cualquier distancia que representa un equilibrio aceptable entre matar células diana y minimizar los efectos secundarios. Típicamente, la fuente de la radiación externa es de entre 70 y 100 cm desde el punto de entrada en el paciente.

[0084] La braquiterapia se lleva a cabo generalmente mediante la colocación de la fuente de radiación en el paciente. Típicamente, se coloca la fuente de radiación de aproximadamente 0-3 cm de tejido que se está tratando. Las técnicas conocidas incluyen braquiterapia intersticial, intercavitaria, y superficial. Las semillas radioactivas pueden implantarse de forma permanente o temporal. Algunos átomos radiactivos típicos que han sido utilizados en implantes permanentes incluyen yodo-125 y radón. Algunos átomos radiactivos típicos que se han utilizado en implantes temporales incluyen radio, cesio-137, e iridio-192. Algunos átomos radiactivos adicionales que han sido utilizados en braquiterapia incluyen americio 241 y oro 198.

[0085] La dosis de radiación depende de numerosos factores como es bien conocido en la técnica. Tales factores incluyen el órgano que está siendo tratado, los órganos sanos en la trayectoria de la radiación que inadvertidamente puedan ser afectados adversamente, la tolerancia del paciente para la terapia de radiación, y el área del cuerpo en necesidad de tratamiento. La dosis estará típicamente entre 1 y 100 Gy, y más particularmente entre 2 y 80 Gy. Algunas dosis que han sido reportadas incluyen 35 Gy a la médula espinal, 15 Gy a los riñones, 20 Gy en el hígado, y 65-80 Gy a la próstata. Cabe destacar, sin embargo, que la invención no se limita a cualquier dosis particular. La dosis se determinará por el médico tratante, de acuerdo con los factores particulares en una situación dada, incluyendo los factores mencionados anteriormente.

[0086] La dosis de radiación para la braquiterapia puede ser la mismo que el mencionado anteriormente para la radioterapia de haz externo. Además de los factores mencionados anteriormente para la determinación de la dosis de radioterapia de haz externo, la naturaleza del átomo radiactivo utilizado también se tiene en cuenta para determinar la dosis de braquiterapia.

Composiciones, administración y dosificaciones

[0087] Para el uso en la invención, el anticuerpo humanizado se pueden formular de una manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, estabilizadores o excipientes (vehículos) para formar una composición farmacéutica como se conoce en la técnica, en particular con respecto a agentes activos de proteínas. Vehículo(s) son "aceptables" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para el receptor del mismo. Los vehículos adecuados incluyen típicamente salina fisiológica o etanol polioles tales como glicerol o glicol de propileno.

[0088] El anticuerpo se puede formular como formas neutras o salinas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido (formadas con grupos amino libres) y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como acético, oxálico, tartárico y maleico. Las sales formadas con los grupos carboxilo libres también se pueden derivar de bases inorgánicas tales como sodio, potasio, amonio, calcio, o hidróxidos férricos, y bases orgánicas como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilamino etanol, histidina y procaína.

[0089] Las composiciones se pueden formular adecuadamente para administración intramuscular, intravenosa, subcutánea, o intraperitoneal y convenientemente comprenden soluciones acuosas estériles del anticuerpo, que son preferiblemente isotónicas con la sangre del receptor. Tales formulaciones se preparan típicamente disolviendo el ingrediente activo sólido en agua que contiene sustancias fisiológicamente compatibles tales como cloruro sódico, glicina, y similares, y que tiene un pH tamponado compatible con condiciones fisiológicas para producir una solución acuosa, y que dicha solución se esterilice. Estos se pueden preparar en contenedores de dosis única o múltiples, por ejemplo, ampollas o viales sellados.

[0090] Las composiciones pueden incorporar un estabilizador, tal como por ejemplo polietilenglicol, proteínas, sacáridos (por ejemplo trehalosa), aminoácidos, ácidos inorgánicos y mezclas de los mismos. Los estabilizadores se utilizan en soluciones acuosas a la concentración y pH apropiados. El pH de la solución acuosa se ajusta a estar dentro del intervalo de 5,0-9,0, preferiblemente dentro del intervalo de 6-8. En la formulación del anticuerpo, el agente anti-adsorción puede ser utilizado. Otros excipientes adecuados pueden incluir típicamente un antioxidante tal como ácido ascórbico.

[0091] Las composiciones se pueden formular como preparaciones de liberación controlada que puede lograrse mediante el uso de polímero para complejar o absorber las proteínas. Polímeros adecuados para formulaciones de liberación controlada incluyen, por ejemplo, poliéster, poliaminoácidos, polivinilo, pirrolidona, acetato de etilenvinilo, y metilcelulosa. Otro método posible para la liberación controlada consiste en incorporar el anticuerpo en partículas de un material polimérico tal como poliésteres, poliaminoácidos, hidrogeles, ácido poli(láctico) o copolímeros de etileno acetato de vinilo. Alternativamente, en lugar de incorporar estos agentes en partículas poliméricas, es posible atrapar estos materiales en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de hidroximetilcelulosa poli metacrilato de metilo), respectivamente, o en sistemas coloidales de suministro de fármacos, por ejemplo,

liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas, y nanocápsulas o en macroemulsiones.

[0092] Cuando se desean preparaciones orales, las composiciones pueden combinarse con portadores, tales como lactosa, sacarosa, almidón, estearato de magnesio de talco, celulosa cristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, glicerina, alginato de sodio o goma árabe.

[0093] El anticuerpo humanizado descrito en este documento se administra preferiblemente por vía parenteral, generalmente por infusión intravenosa. La administración también puede ser por vía intraperitoneal, oral, subcutánea, o intramuscular. Los anticuerpos se administran generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg de peso del paciente, comúnmente aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg/kg, y con frecuencia aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg. A este respecto, se prefiere utilizar anticuerpos que tengan una vida media en circulación de al menos 12 horas, preferiblemente al menos 4 días, más preferiblemente hasta 21 días. Se espera que los anticuerpos quiméricos y humanizados tengan vidas medias circulatorias de hasta cuatro y hasta 14-21 días, respectivamente. En algunos casos puede ser ventajoso administrar una dosis de carga grande seguido por (por ejemplo, semanalmente) dosis de mantenimiento periódicas durante el período de tratamiento. Los anticuerpos también pueden administrarse por los sistemas de liberación lenta de administración, bombas y otros sistemas de administración conocidos para la infusión continua. Los regímenes de dosificación pueden variarse para proporcionar los niveles circulantes deseados de un anticuerpo particular basado en su farmacocinética. Por lo tanto, se calcularán las dosis para que el nivel de circulación deseado de agente terapéutico se mantenga.

[0094] Típicamente, la dosis efectiva será determinada por la actividad de la combinación terapéutica y la condición del sujeto, así como la zona de peso corporal o la superficie del sujeto a tratar. El tamaño de la dosis y el régimen de dosificación también se determinará por la existencia, naturaleza, y extensión de cualesquiera efectos secundarios adversos que acompañan a la administración de cada agente en la combinación de la invención en un sujeto particular. Al determinar la cantidad eficaz de la composición terapéutica a ser administrada, el médico tiene que evaluar, entre otras cosas los niveles circulantes en plasma, la toxicidad, y la progresión de la enfermedad.

[0095] En diversas realizaciones de los métodos de combinación de la invención, el anticuerpo humanizado y el agente quimioterapéutico se pueden administrar de acuerdo con cualquiera de una serie de programas de tratamiento, también denominados "programas de dosificación" y "regímenes de administración", refiriéndose a la frecuencia de administración y el orden de administración de cada agente activo. Por ejemplo, el anticuerpo humanizado y el agente quimioterapéutico se pueden administrar simultáneamente es decir, al mismo tiempo, utilizando por ejemplo una forma de dosificación combinada o formas de dosificación separadas. Esta forma de administración también puede denominarse administración "concomitante". La administración concurrente se refiere a la administración de los agentes activos dentro del mismo período de tiempo general, por ejemplo en el mismo día pero no necesariamente al mismo tiempo. Por ejemplo, un agente activo puede requerir la administración con la comida, mientras que el otro requiere la administración en el estado semi-ayuno. Administración alternativa incluye la administración de un agente durante un período de tiempo determinado, por ejemplo en el transcurso de unos pocos días o una semana, seguido de la administración del otro agente durante un período idéntico subsiguiente de tiempo y, a continuación, repetir el patrón para uno o más ciclos.

[0096] En algunas combinaciones particulares, puede ser ventajoso utilizar una secuencia específica de administración, por ejemplo un agente antes del otro. Por ejemplo, como se demuestra en el presente documento (Figura 5) dacarbazina afecta negativamente a la actividad del anticuerpo cuando se administra concomitantemente, pero no cuando se añade 24 horas después del anticuerpo humanizado.

[0097] Habiendo descrito ahora generalmente la invención, la misma se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Ensayo funcional in vitro

[0098] El ensayo funcional se basa en la capacidad de hBAT-1 para mejorar la supervivencia de linfocitos murinos y humanos en cultivo. En el presente Ejemplo, se evaluó el efecto de hBAT-1 sobre la supervivencia mejorada de linfocitos solos y en combinación con fármacos quimioterapéuticos y se expresa por la diferencia de % en la supervivencia celular o por el área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC, expresado en % de diferencia X0 µg/ml). El agente quimioterapéutico se aplicó concomitantemente o 24 horas después del tratamiento hBAT-1 a las concentraciones indicadas. Los agentes quimioterapéuticos ensayados en el ensayo funcional incluyen 5FU (Figs. 1,2 y 7), SN-38, un derivado activo de irinotecán (Figs. 3 y 4), cisplatino, oxaliplatino, Taxol (paclitaxel) y dacarbazina (Fig. 5 y 7), citarabina, ciclofosfamida y doxorubicina (Fig. 6).

[0099] Los resultados indican que los agentes específicos (por ejemplo, 5-FU, cisplatino, oxaliplatino, paclitaxel y citarabina) no afectan adversamente la actividad de hBAT-1 en linfocitos murinos. Por otra parte, cuando se

administra de forma concomitante con (cisplatino), o secuencialmente (5FU y paclitaxel) con hBAT-1, se observa un efecto sinérgico, expresado por 20% a 30% de mejora en los valores de actividad (% de diferencia en la supervivencia celular y AUC). El uso de un agente quimioterapéutico solo no tiene actividad en el aumento de la supervivencia celular de linfocitos en este ensayo funcional (Fig. 1C). Resultados sinérgicos se obtuvieron con aislado CD4 humano + linfocitos, lo que demuestra que el tratamiento secuencial de 5FU o cisplatino en combinación con hBAT resultaron en la actividad (% de diferencia en la supervivencia celular) que es 2 veces mayor que la actividad del anticuerpo solo (Fig. 7). Los resultados también sugieren que ciertos agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, SN-38; ciclofosfamida) pueden no ser adecuados para su uso en combinación con anticuerpos humanizados MTD, ya que no mejoran la supervivencia de las células cuando se administran en combinación con hBAT-1 en cultivo de linfocitos de murina. Además, ciertos agentes quimioterapéuticos (por ejemplo dacarbazina), pueden ser adecuadas sólo cuando se usa en un programa de administración secuencial (Fig. 3-5).

Ejemplo 2. Terapia de combinación para los tumores de cáncer colorrectal

[0100] Tumores de carcinoma colorrectal (tumores CT26) fueron inducidos por la inyección SC de las células CT26, 10^6 células/ratón ($n = 6$). Se hace referencia en el presente documento al día de la inyección como días 0, 5-FU, 20 mg/kg, se administró IP en los días 6-9, 15-17, 22-24 y 29-31, 36-38 y 43-45. hBAT-1, 10 mg/ratón, se administró IV en los días 10, 18, 25, 32 y 39 (Fig. 8-10). Un caso de recaída después de la remisión completa (observada sólo en el grupo de terapia de combinación) se trató adicionalmente con 5FU a 20 mg/kg, en los días 73-74, 77-80, 85-87, 92-93 y hBAT-1, 10 mg/ratón, administrado IV en los días 81 y 88.

[0101] En un estudio de seguimiento en el tamaño del tumor después de un solo ciclo de tratamiento, el volumen del tumor se midió cada dos días en los días 4 a 16 después de la inoculación del tumor. Los resultados indican que la terapia combinada con 5FU es ventajosa sobre la terapia con 5FU o hBAT-1 solo (Fig. 8).

[0102] En un estudio de seguimiento en el tamaño del tumor después de 3 ciclos alternos de tratamiento, se midió el volumen del tumor cada otro día en días 4 a 28. Los resultados indican que la terapia de combinación de anticuerpo hBAT-1 con 5FU no sólo es ventajosa con respecto a monoterapia 5FU, pero el aumento de la actividad es sinérgica (Fig.9).

[0103] En un estudio de seguimiento en la supervivencia global, el porcentaje de supervivencia se controló y se presenta en la Fig. 10 desde el día 28 y en adelante. Los resultados muestran claramente que en los ratones tratados con la terapia de combinación, el porcentaje de supervivencia es significativamente mayor que en los ratones tratados con monoterapias hBAT-1 o 5FU, dando lugar a la remisión completa durable en aproximadamente el 17% de los ratones.

Ejemplo 3. Terapia de combinación para el melanoma

[0104] Los ratones ($n = 7$) se inocularon por vía subcutánea con células de melanoma B16 en 5×10^5 células/ratón. Se hace referencia en el presente documento al día de inoculación como día 0. 5-FU se administró por vía intraperitoneal a 50 mg/kg en los días 1-4 y 7-8. En el grupo de terapia de combinación, una dosis única de 10 mg/ratón de hBAT-1 se inyectó por vía intravenosa en el día 10.

[0105] Se controló la supervivencia porcentual comenzando en el día 8. En ratones tratados con la terapia de combinación el porcentaje de supervivencia fue significativamente mayor que en los ratones tratados con alta dosis de 5FU (Fig. 11).

[0106] Dicho de otra manera, el tratamiento de combinación, utilizando un esquema de administración secuencial en el que se administró el anticuerpo humanizado después de 9 ciclos diarios de 5FU en niveles de toxicidad (50 mg/kg/día) de limitación de dosis (DLT), se tradujo en una mayor supervivencia de los ratones en un modelo de melanoma experimental. Los resultados sugieren claramente que la terapia de combinación mejora la tolerabilidad a niveles DLT de 5-FU.

Ejemplo 4. Terapia de combinación con irinotecán (1)

[0107] tumores de carcinoma colorrectal (tumores CT26) fueron inducidos por la inyección SC de las células CT26, 10^6 células/ratón ($n = 6$). Se hace referencia en el presente documento al día de la inyección como día 0. Irinotecán, 100 mg/kg, se administró I.P. en los días 7 y 15. hBAT-1, 10 mg/ratón, se administró IV en el día 10 (Fig. 12).

[0108] En un estudio de seguimiento en el tamaño del tumor después de un solo ciclo de tratamiento, se midió el volumen del tumor diariamente en los días 4 a 18. Los resultados indican que la terapia de combinación de anticuerpo hBAT-1 con irinotecán es tan eficaz como la monoterapia con irinotecán, pero menos eficaz que monoterapia de hBAT-1 (Fig. 12).

Ejemplo 5. Terapia de combinación con irinotecán (2)

[0109] Tumores de carcinoma colorrectal (tumores CT26) fueron inducidos por la inyección SC de las células CT26, 10^6 células/ratón ($n = 6$). Se hace referencia en el presente documento al día de la inyección como día 0. Irinotecán, 100 mg/kg, se administró LP. en los días 7 y 15. hBAT-1, 10 mg/ratón, se administró IV en el día 10 (Fig. 13).

5 **[0110]** La supervivencia porcentual se controló a partir de los días 16. Los resultados muestran que en los ratones tratados con la terapia de combinación, el porcentaje de supervivencia es comparable al de los ratones tratados con monoterapia con irinotecán, pero menor que en los ratones tratados con monoterapia de hBAT-1 (Fig. 13).

Ejemplo 6. Terapia de combinación con oxaliplatino

10 **[0111]** Tumores de carcinoma colorrectal (tumores CT26) fueron inducidos por la inyección S.C. de las células CT26, 10^6 células/ratón ($n = 6$). Se hace referencia en el presente documento al día de la inyección como día 0. El oxaliplatino, 1 mg/kg, se administró IP los días 4, 7-10, 14-17, 22-24 y 29-31. hBAT-1, 10 mg/ratón, se administró IV en los días 11, 18, 25 y 32 (Fig. 14-15).

15 **[0112]** En un estudio de seguimiento en el tamaño del tumor, el volumen del tumor se midió cada dos días en los días 4 a 23 después de la inoculación del tumor. Los resultados indican que la terapia combinada con oxaliplatino es ventajosa sobre la terapia con oxaliplatino solo (Fig. 14).

20 **[0113]** En un principio el seguimiento de la supervivencia global, el porcentaje de supervivencia se monitorizó a día 15. Los resultados muestran claramente que en los ratones tratados con la terapia de combinación, el porcentaje de supervivencia es significativamente mayor que en los ratones tratados con monoterapia con oxaliplatino que conduce a remisión completa durable en aproximadamente el 20% de los ratones (Fig. 15).

25 **[0114]** Tumores de carcinoma colorrectal (tumores CT26) fueron re-inducidos por la inyección S.C. de las células CT26, 10^6 células/ratón en ratones que habían sido curados durante 2 o 5 meses por hBAT-1 y la terapia de combinación de oxaliplatino ($n = 3$). Tumores de carcinoma colorrectal fueron recién inducidos en ratones ingenuos de control a una edad similar ($n = 6$). Se hace referencia en el presente documento al día de la inyección como el día 0 (Fig. 16). Antes de la re-inducción (re-desafío) de CRC, se evaluaron ratones con experiencia de tratamiento para la limpieza completa de los niveles séricos de hBAT-1 por ELISA específico.

30 **[0115]** En un estudio de seguimiento en el tamaño del tumor, el volumen del tumor se midió cada dos días y se presenta como un seguimiento desde los días 4 a 23 después de la inoculación de tumor. Los resultados indican que en ratones previamente curados por la terapia hBAT-1 y la combinación de oxaliplatino, no se observó ningún tumor durante los 2 meses de seguimiento, mientras que en el grupo de control, el tumor se desarrolló a los pocos días en todos los ratones (Fig. 16A).

35 **[0116]** En un estudio de seguimiento en la supervivencia global, el porcentaje de supervivencia se controló a partir del día 21 tras la reinoculación de tumor. Los resultados muestran claramente que los ratones que fueron recién introducidos con el tumor (CRC) murieron dentro de los 35 días, mientras que los ratones previamente curados por la terapia hBAT-1 y la combinación de oxaliplatino fueron protegidos frente al crecimiento del tumor, la recurrencia del tumor y la muerte de más de los 72 días del estudio de seguimiento (Fig. 16B).

40 **[0117]** Los tumores de adenocarcinoma de mama (4T1 tumores) fueron re-inducidos por la inyección S.C. de células 4T1, 10^6 células/ratón en ratones previamente curados por hBAT y oxaliplatino y protegidos contra el re-desafío de CRC durante aproximadamente 3 meses (ratones descritos en Fig. 16, $n = 2$). En estos ratones, el tumor se inyectó S.C. en un sitio diferente que el de los sitios de inyección de 1ª CRC y 2ª CRC (re-desafío tumores CRC). Tumores de adenocarcinoma de mama también se introdujeron en ratones no tratados previamente a una edad similar ($n = 6$). Se hace referencia en el presente documento al día de la inyección como el día 0 (Fig. 17).

45 **[0118]** En un estudio de seguimiento en el tamaño del tumor, el volumen del tumor se midió cada dos días y se presentó desde los días 3 al 21 después de la inoculación del tumor. Los resultados indican que los tumores de adenocarcinoma de mama avanzaron en ambos grupos de ratones (Fig. 17A). Estos resultados muestran claramente que los ratones que han adquirido una protección completa contra carcinoma colorrectal tras la terapia de combinación de hBAT-1 y oxaliplatino (Fig. 16A), no fueron protegidos contra carcinoma de mama (Fig. 17A).

50 **[0119]** En un estudio de seguimiento en la supervivencia global, el porcentaje de supervivencia se monitorizó a partir del día 21 después de la reinoculación del tumor. Los resultados muestran claramente que los ratones en ambos grupos murieron dentro de 28 a 35 días a partir de carcinoma de mama, lo que indica que los ratones que exhiben una protección a largo plazo contra la recurrencia de CRC (re-desafío) no estaban completamente protegidos frente a un tipo diferente de tumor por ejemplo, carcinoma de mama. Dado que todos los ratones tratados previamente se probaron para la eliminación completa de los niveles circulantes en suero del anticuerpo, parece que la protección específica a tumor adquirida contra carcinoma colorrectal no era un resultado de una terapia activa, sino más bien de una respuesta de memoria inmunológica inducida después de un tratamiento previo con el anticuerpo y oxaliplatino.

55

[0120] En general, la terapia de combinación del anticuerpo y los agentes quimioterapéuticos específicos, tales como 5FU u oxaliplatino, cuando se administran de acuerdo con un horario alterno, resulta en una actividad antitumoral mejorada, tal como se evaluó por la reducción en el crecimiento del tumor y la mejora en la supervivencia de ratones que tienen tumores. Inesperadamente, los ratones en los grupos de terapia de combinación han alcanzado remisión completa durable y en el caso de oxaliplatino incluso adquirieron protección de memoria contra la recurrencia del tumor, tal como se evaluó por el re-desafío con el tumor específico (CRC).

Ejemplo 7. Efecto de CT-011 en las células T humanas efectoras/de memoria

[0121] La actividad de hBAT-1 (CT-011) se evaluó en un ensayo basado en la viabilidad de los linfocitos humanos. Linfocitos efectoras/de memoria CD4+CD45RO+ y CD4+CD45RO- no tratados fueron tratados con hBAT en 1 ug/ml, seguido de incubación durante 72 y 96 horas. Los resultados se expresan como % de diferencia en la supervivencia celular (Figura 18).

[0122] Los resultados indican claramente que la CT-011 tiene un efecto significativo en la mejora de la supervivencia de linfocitos humanos efectoras/de memoria CD4+CD45RO+, pero no la de linfocitos ingenuos CD4+CD45RO-. La actividad demostrada de CT-011 en la promoción de la viabilidad de las células precursoras de memoria es consistente con los resultados in vivo que demuestran que la CT-011 tiene una actividad en la inducción de memoria inmunológica contra la recurrencia del tumor.

Ejemplo 8. Ensayo clínico de fase I del anticuerpo monoclonal humanizado CT-011

Introducción

[0123] Los objetivos de este estudio consistieron en evaluar las toxicidades limitantes de la dosis (DLTs), para determinar la dosis máxima tolerada (MTD) y para estudiar la farmacocinética de CT-011 administrada una vez a los pacientes con tumores malignos hematológicos avanzados. Una descripción completa del estudio se proporciona en Berger et al. Clin. Cancer Res. 2008: 14 (10) de 15 de mayo, 2008.

Pacientes y métodos

[0124] Criterios de entrada para el estudio requerido que incluyó a pacientes tenían que tener una de las siguientes neoplasias hematológicas: leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma no Hodgkin (LNH, linfoma de Hodgkin (HL), o mieloma múltiple (MM) en una etapa avanzada de la enfermedad y después de la quimioterapia y/o trasplante de células madre (SCT). Los pacientes eran elegibles para este estudio siempre que cumplieran con los criterios establecidos en Berger et al.

[0125] Es importante destacar que los criterios incluyen: Al menos 4 semanas desde el trasplante de células madre (SCT) o 1 semana a partir de la infusión de linfocitos del donante (DLI); esperanza de vida > 3 meses; los pacientes que recibían o no se recuperaban de los efectos de las terapias que tienen efectos supresores inmunes, o que sufren de un trastorno autoinmune se excluían. La excepción a esto era el tratamiento con hidroxiurea de los pacientes con LMA, que se dejó proceder. Se prohibió el uso de un tratamiento anti-cáncer concomitante (quimioterapia e inmunoterapia) y en consecuencia se detenía al menos 4 semanas antes de la administración CT-011.

[0126] En el estudio participaron un total de 17 pacientes. Un paciente que fue inscrito en el nivel de dosis más baja (0,2 mg/kg) fue re-inscrito 5 meses después de la primera administración a un nivel de dosis más alta (3,0 mg/kg) como un tratamiento compasivo para un total de 18 tratamientos administrados. Se determinó la cantidad total de CT-011 en base a la dosificación prevista (base mg/kg) y el peso corporal. La infusión se llevó a cabo de una manera escalonada aumentando la tasa de 50 ml/h a 100 ml/h, y todos los pacientes recibieron premedicación antes de la infusión que consiste en un medicamento para el alivio del dolor (paracetamol), corticosteroides (hidrocortisona 100 mg) y un antihistamínico (phenegan). La dosis inicial fue de 0,2 mg/kg, que era varias decenas de veces menor que la dosis más alta ensayada en los estudios toxicológicos realizados en primates no humanos y ratones en una base de equivalente de dosis humana (HED). Los niveles de dosis adicionales eran 0,6 mg/kg, 1,5 mg/kg, 3 mg/kg, y 6 mg/kg. Se dejó escalación de un nivel de dosis al siguiente después de todos los pacientes en el nivel anterior se evaluaron durante al menos 7 días después de la administración de la dosis.

[0127] La toxicidad se evaluó de acuerdo con los criterios del Instituto Nacional del Cáncer (INC) de toxicidad común (CTCAE V2) y por su intensidad (es decir, leve, moderada, severa). DLT se definió como la dosis que induce cualquier toxicidad de grado 3 ó 4 en uno o más pacientes, o cualquier toxicidad de grado 2 en al menos 2/3 o 3/6 pacientes. Los eventos adversos no juzgados a estar relacionados con CT-011 no se consideraron como toxicidad en términos de estas reglas de aumento de dosis y de MTD.

[0128] Después de la administración del fármaco, los pacientes fueron monitorizados para la seguridad, incluidos los eventos adversos y las respuestas clínicas y de laboratorio a las 24 horas, 48 horas, y en los días 7, 14 y 21.

[0129] La recogida de muestras, parámetros utilizados para evaluar respuestas clínicas, análisis farmacocinético, la activación del sistema inmune y el análisis estadístico son como se describen en Berger et al., 2008

Resultados

[0130] Las principales características de los pacientes incluidos (n = 17) se enumeran en la Tabla 1. El paciente 003, tratado inicialmente a 0,2 mg/kg, solicitó un tratamiento compasivo de repetición y se trató de nuevo en 3 mg/kg. Debido al intervalo de 5 meses entre el primer y segundo tratamiento, los diferentes tratamientos se analizaron como individuos separados. Por lo tanto, el número de administraciones de CT-011 utilizadas para los análisis fue 18.

Tabla 1. Características de los pacientes

Dosis (mg/kg)	Años	Sexo	Enfermedad	Clasificación/Tipo	Etapas	EC OG	Último tratamiento antes de la terapia CT-011
0,2	64	F	AML	M4-mielomonocítica	NR	2	SCT alogénico
0,2	62	F	NHL	LACG	III	3	Irradiación
0,2	73	F	AML	M4-mielomonocítica	NR	0	G-CSF, eritropoyetina, transfusión de sangre
0,6	60	F	NHL	DLBCL	IV	1	Irradiación
0,6	52	M	CLL		do	2	Irradiación
0,6	26	F	HD		IVB	0	Irradiación
1,5	58	F	CLL		do	2	Mitoxantrona
1,5	68	F	CLL		UN	1	Clorambucilo
1,5	53	M	AML	M2-mieloide	NR	1	SCT alogénico
3,0	33	F	AML	M4-mielomonocítica	NR	1	SCT alogénico
3,0	20	M	AML	M1-mieloide	NR	0	Mitoxantrona + citosar
3,0	78	M	MDS	LMMC	NR	2	Hidroxiurea, talidomida
6,0	65	M	AML	M4-mielomonocítica	NR	2	SCT alogénico
3,0	40	F	NHL	DLBCL	II	4	SCT autólogo
3,0	56	F	NHL	Linfoma folicular	III	1	No existe una terapia
3,0	73	F	AML	M4-mielomonocítica	NR	1	CT-011
6,0	78	M	MM	IgG; Kappa	IA	1	Sin terapia
6,0	72	F	AML	M4-Myelomonocytic	NR	1	Hidroxiurea

[0131] Ninguna DLT se alcanzó en el estudio. Se encontró que CT-011 era seguro y bien tolerado, sin toxicidades relacionadas con el tratamiento. No hay una sola dosis MTD encontrada en este estudio.

[0132] Durante el estudio, 61% (11 de 18) de los pacientes informaron de eventos adversos (AE), la AE más frecuente observada fue diarrea, pero se concluyó que no se asoció con el tratamiento CT-011.

[0133] Ocurrieron cuatro eventos adversos graves, todos los cuales resultaron en la muerte y se produjo en pacientes con LMA. El análisis clínico concluyó que todos estos pacientes murieron de leucemia resistente fulminante y se consideró que ninguna de estas muertes estaban relacionadas con el fármaco en estudio.

[0134] Durante los 21 días del estudio no se observó ningún cambio en el porcentaje medio de blastos en la sangre periférica de pacientes con LMA con la exclusión de un paciente con AML (reducción de los blastocitos periféricos de 50% a 5%). Además, no hubo cambios en parámetros de la enfermedad durante los 21 días del estudio en 2 pacientes con LLC, 4 pacientes con NHL y en un paciente del mieloma múltiple.

[0135] La supervivencia acumulada de todos los pacientes (n = 18) a los 21 días fue del 76%, con un intervalo de confianza del 95% de 48% -90%. No se observó ninguna diferencia en el tiempo medio de supervivencia a través de los grupos de dosis.

[0136] Los pacientes fueron seguidos por la supervivencia más allá de los 21 días del estudio. El tiempo medio de supervivencia en el estudio fue de 25 ± 27 semanas, que van desde 1,7 a más de 77 semanas. Este seguimiento sugirió que 6 pacientes exhibieron aparente respuesta al tratamiento con la supervivencia prolongada con un promedio de al menos 60 semanas. Los 6 pacientes "respondedores" están representados en la Tabla 2. Hubo una remisión completa en el paciente # 015 que recibió el cuarto nivel de dosis de 3,0 mg/kg. Este paciente fue diagnosticado con linfoma folicular de etapa III implica nodos debajo y por encima del diafragma. El paciente no recibió ningún tratamiento previo para su enfermedad. En una exploración CT realizada durante una verificación periódica de 10 meses de tratamiento post CT-011 se observó eliminación completa de las masas tumorales. Curiosamente, el paciente no recibió ningún tratamiento adicional durante el período transcurrido entre el tratamiento con CT-011 y la comprobación de 10 meses. El paciente ha demostrado una remisión sostenida 68 semanas después del tratamiento CT-011. Se observó una respuesta mínima en un paciente AML que recibían CT-011 en 0,2 y 3 mg/kg). El paciente progresó 61 semanas después de recibir CT-011. Cuatro pacientes han mostrado enfermedad estable: uno con HD que recibe CT-011 a 0,6 mg/kg tenía una enfermedad estable durante 35 semanas. Dos pacientes con CLL que reciben el anticuerpo a 0,6 mg/kg y a 1,5 mg/kg fueron estables durante 36 semanas y más de 78 semanas, respectivamente. Un paciente MM receptor de CT-011 a 6,0 mg/kg mostró estabilización de la enfermedad durante más de 60 semanas.

Tabla 2. Las respuestas clínicas durante el período de seguimiento del estudio.

Enfermedad (Pt. No.)	Dosis (mg/kg)	Observaciones	Supervivencia global (semanas)	Comentarios
NHL (015)	3,0	CR	> 68	Linfoma de células B folicular con grandes masas tumorales en los nodos por encima y por debajo del diafragma y en el mediastino Ningún tratamiento anterior Eliminación de masas tumorales por CT observado 10 meses después del tratamiento CT-011
CLL (008)	1,5	SD	> 78	Fase A de Binet con afectación de la médula ósea y en ECOG 3 Leukeran recibido alrededor de 2 años antes de la CT-011 Estable durante > 17 meses
CLL (005)	0,6	SD	36	Etapa C de Binet con grandes masas tumorales que no responden a quimioterapia o radioterapia y SCT alogénico estable durante 8 meses antes del deterioro
HD (006)	0,6	SD	35	Clasificación IV B; Resistente a las enfermedades, SCT autólogo fallado y radioterapia estable durante 8 meses antes de su deterioro
MM (017)	6.0	SD	> 60	Tipo común, kappa de IgG en la Etapa IA y ECOG 1 que no recibieron ningún tratamiento previo para su enfermedad estable durante > 13 meses
AML (003/016)	0,2/3,0	MR	61	Segunda dosis 5 meses después de la primera dosis. Independiente de transfusión de plaquetas durante 9 meses. Reducción en los blastocitos periféricos (50% a 5%) en primera dosis
CR = respuesta completa; SD = enfermedad estable; MR = respuesta mínima.				

Discusión y conclusión

[0137] La supervivencia acumulada de todos los pacientes a los 21 días fue del 76%, y el seguimiento más allá de los 21 días del estudio reveló una supervivencia media de 25 semanas. Dado que la mayoría de los pacientes eran en una fase avanzada de la enfermedad, se encontró sorprendentemente e inesperadamente que 6 pacientes mostraron un beneficio clínico con la supervivencia prolongada con un promedio de 60 semanas.

[0138] La mediana de $t_{1/2}$ de CT-011 varió de 217 h a 410 h (9 a 17 días), consistente con las observaciones con otros anticuerpos monoclonales en seres humanos. Curiosamente, la mediana de $t_{1/2}$ para los 6 pacientes con respuesta clínica evidente (Tabla 2) fue algo mayor que la del resto de los pacientes. Teniendo en cuenta la duración de la respuesta con un promedio de 60 semanas en estos 6 pacientes y la farmacocinética del anticuerpo con una

vida media más alta de 410 horas, parece que en algunos pacientes, se induce memoria inmunológica específica de tumor, que lleva a respuesta inmune anti-tumor duradera a largo después de que el anticuerpo se ha eliminado de la sangre.

5 LISTADO DE SECUENCIAS

[0139]

<110> CureTech, Ltd.

10

<120> ANTICUERPOS MONOCLONALES PARA EL TRATAMIENTO DE TUMORES

<130> CT/008 PCT

15

<140> de EE.UU. 61/027.501

<141> 2008-02-11

<140> de EE.UU. 61/037.340

<141> 2008-03-18

20

<140> de EE.UU. 61/116.319

<141> 2008-11-20

<160> 193

25

<170> PatentIn Versión 3.3

<210> 1

<211> 23

30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

35

<400> 1

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

40

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

45

<210> 2

<211> 15

<212> PRT

50

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

55

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = Phe o Tyr

60

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (13). (13)

<223> Xaa = Trp o Leu

65

<400> 2

Trp Xaa Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Xaa Ile Tyr
1 5 10 15

5

<210> 3
<211> 32
<212> PRT
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

15 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (14). (14)
<223> Xaa = Asp o Ser

20 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (15). (15)
<223> Xaa = Tyr o Phe

25 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (16). (16)
<223> Xaa = Cys o Thr

30 <400> 3

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

35

Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

40

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
45 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

50 <400> 4

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

55

<210> 5
<211> 30
<212> PRT
60 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

65 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (2). (2)
 <223> Xaa = Ile o Val
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 5 <222> (28). (28)
 <223> Xaa = Thr o Ser

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 10 <222> (30). (30)
 <223> Xaa = Thr o Ser

 <400> 5

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

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

 <210> 6
 <211> 14
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 30
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Arg o Lys
 35
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = Gln o Lys
 40
 <400> 6

 Trp Val Xaa Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Xaa Trp Met Gly
 45 1 5 10

 <210> 7
 <211> 32
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 55
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (3). (3)
 <223> Xaa = Val o Ala
 60
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11). (11)
 <223> Xaa = Asn o Ser
 65
 <220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (21). (21)
 <223> Xaa = Thr o Asn

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (31). (31)
 <223> Xaa = Val o Ala

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (32). (32)
 <223> Xaa = Arg o Lys

15 <400> 7

20 Arg Phe Xaa Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Xaa Thr Ala Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

Ile Thr Ser Leu Xaa Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys Xaa Xaa
 20 25 30

25 <210> 8
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido sintético

35 <400> 8

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

40 <210> 9
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 9

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

55 <210> 10
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 10

65 Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

	<210> 11	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 11	
10		Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr
		1 5
15	<210> 12	
	<211> 5	
	<212> PRT	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
25	<400> 12	
		Asn Tyr Gly Met Asn
		1 5
30	<210> 13	
	<211> 17	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 13	
40		
		Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe Lys
		1 5 10 15
45		Gly
50	<210> 14	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 14	
60		Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr
		1 5
65	<210> 15	
	<211> 106	

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido sintético

<400> 15

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

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

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

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

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

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

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

<210> 16
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Péptido sintético

<400> 16

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

 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met

50

55

60

65

ES 2 639 857 T3

	20	25	30
	His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr		
	35	40	45
5	Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser		
	50	55	60
	Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu		
10	65	70	75
	80		
	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr		
	85	90	95
15	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
	100	105	
	<210> 17		
20	<211> 106		
	<212> PRT		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
25	<223> Péptido sintético		
	<400> 17		
30			
	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
	1	5	10
			15
35	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met		
	20	25	30
	His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr		
40	35	40	45
	Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser		
	50	55	60
45	Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Cys Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu		
	65	70	75
	80		
	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr		
50	85	90	95
	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
	100	105	
55			
	<210> 18		
	<211> 106		
	<212> PRT		
60	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Péptido sintético		
65	<400> 18		

5
10
15
20
25

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

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

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

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

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

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

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

30
35

<210> 19
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 19

40
45
50
55
60
65

Met Asp Leu Gln Val Gln Ile Ile Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
20 25 30

Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg
35 40 45

Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser
50 55 60

Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Leu Thr Ile
85 90 95

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

Ser Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

5 <210> 20
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 20

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

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

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

30 Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
 50 55 60

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

40 Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
 85 90 95

45 Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

 Val Thr Val Ser Ser
 115

50 <210> 21
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 21

60

65

5 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 5 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 10 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
 35 40 45
 15 Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
 50 55 60
 20 Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 25 Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
 85 90 95
 30 Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 35 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210>
 22
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Péptido sintético
 45 <400>
 22
 50 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 55 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 60 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
 35 40 45
 65 Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
 50 55 60
 70 Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 75 Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
 85 90 95
 80 Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 85 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 23
 <211> 117
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 10
 <400> 23

 15 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 20 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
 50 55 60
 25 Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
 85 90 95
 30 Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 35
 <210> 24
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 24
 45 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 50 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
 50 55 60
 55 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 60 Leu Gln Ile Thr Ser Leu Asn Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 65 Val Thr Val Ser Ser
 115

ES 2 639 857 T3

<210> 25
 <211> 384
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> polinucleótido sintético

<400> 25

```

atggatttac aggtgcagat tatcagcttc ctgctaataca gtgcctcagt cataatgtcc 60
agaggacaaa ttgtctcac ccagtctcca gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag 120
gtcaccataa cctgcagtg cagggtcaagt gtaagtaca tgcactgggt ccagcagaag 180

ccaggcactt ctccaaaact ctggatttat aggacatcca acctggcttc tggagtccct 240
gctcgcttca gtggcagtg atctgggacc tcttactgtc tcacaatcag ccgaatggag 300
gtggaagatg ctgccactta ttactgccag caaaggagta gttccact caggttcggc 360
tcggggacaa agttggaaat aaaa 384
  
```

<210> 26
 <211> 136
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

<400> 26

```

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1      5      10     15

Ile Gln Ala Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys
20     25     30

Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35     40     45

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

Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala
65     70     75     80

Glu Glu Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Asn
85     90     95

Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Asn Asn Glu Asp Thr Ala Thr
100    105    110

Tyr Phe Cys Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
115    120    125

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130    135
  
```

ES 2 639 857 T3

<210> 27
 <211> 408
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> polinucleótido sintético

<400> 27

```

atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg ccaaagtat ccaagcacag   60
atccagttgg tgcagtctgg acctgagttg aagaagcctg gagagacagt caagatctcc  120
tgcaaggcct ctggatatac ttcacaaac tatggaatga actgggtgaa gcaggctcca  180
ggaaaggggt taaagtggat gggctggata aacaccgaca gtggagagtc aacatatgct  240
gaagagtcca agggacgggt tgccttctct ttggaaacct ctgccaacac tgcctatttg  300
cagatcaaca acctcaaca tgaggacacg gctacatatt tctgtgtgag agtcggctac  360
gatgctttgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctctca           408
  
```

<210> 28
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 28

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

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

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

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

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

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

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

<210> 29
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 29
 10
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Ser His
 20 25 30
 20
 Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
 35 40 45
 25
 Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Ser Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
 50 55 60
 30
 Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 35
 Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Ser His Ser Ser Ala Leu Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 40
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 40
 <210> 30
 <211> 43
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 <400> 30
 cccaagcttg ccgccaccat ggacatgagg gtccccgctc agc 43
 50
 <210> 31
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 <400> 31
 60 tcttggggct cctgctgctc tggctccag gtgccaaatg 40
 <210> 32
 <211> 40
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 32
 5 tgaaattgtg ttgacgcagt ctccatcctc cctgtctgca 40

 <210> 33
 <211> 40
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 15 <400> 33
 tctgtaggag acagagtcac catcactgc agtgccaggt 40

 <210> 34
 <211> 40
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 25
 <400> 34
 caagtgtgtaag ttacatgcac tggatcagc agaaaccagg 40

 <210> 35
 30 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> polinucleótido sintético

 <400> 35
 gaaagcccct aagctcctga tctataggac atccaacctg 40

 40 <210> 36
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 36
 50 gcttctgggg tccatctag atcagcggc agtggatctg 40

 <210> 37
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 37
 60 ggacagattt cactctcacc atcaacagcc tgcagcctga 40

 <210> 38
 <211> 40
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 38
 5 agatttgc acttactatt gccagcaaag gagtagttc 40

 <210> 39
 <211> 55
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 15 <400> 39
 ccactcacgt tcggcggagg gaccaagctg gagatcaaac gtgagtggat ccgcg 55

 <210> 40
 <211> 40
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 25
 <400> 40
 gagcagcagg agccccagga gctgagcggg gaccctcatg 40

 <210> 41
 30 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> polinucleótido sintético

 <400> 41
 actgcgtcaa cacaatttca catttggcac ctgggagcca 40
 40 <210> 42
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> polinucleótido sintético

 <400> 42
 gtgactctgt ctctacaga tgcagacagg gaggatggag 40
 50 <210> 43
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 43
 60 gtgcatgtaa cttaacttg acctggcact gcaagtgatg 40

 <210> 44
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65

<220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 44
 5 tcaggagctt aggggcttct cctggttct gctgatacca 40

 <210> 45
 <211> 40
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 15 <400> 45
 ctagatggga cccagaagc caggttgat gtcctataga 40

 <210> 46
 <211> 40
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 25
 <400> 46
 ggtgagagt aaatctgcc cagatccact gccgctgaat 40

 <210> 47
 30 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> polinucleótido sintético

 <400> 47
 aatagtaagt tgcaaatct tcaggctgca ggctgtgat 40

 40 <210> 48
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 48
 50 cctccgccga acgtgagtgg gaaactact cttgctggc 40

 <210> 49
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 49
 60 cgcggatcca ctcacgttg atctccagct tggc 35

 <210> 50
 <211> 40
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 50
 5 caagtgttaag ttacatgcac tgggtccagc agaaaccagg 40

 <210> 51
 <211> 40
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 15 <400> 51
 gaaagcccct aagctctgga tctataggac atccaacctg 40

 <210> 52
 <211> 40
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 25
 <400> 52
 ggacagatta cactctcacc atcaacagcc tgcagcctga 40

 <210> 53
 30 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> polinucleótido sintético

 <400> 53
 tccagagctt aggggcttcc cctggttct gctggaacca 40

 40 <210> 54
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 54
 50 ggtgagagtg taatctgtcc cagatccact gccgctgaac 40

 <210> 55
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 55
 60 ggtgagacag taagatgtcc cagatccact gccgctgaac 40

 <210> 56
 <211> 40
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 56
 5 ggacatctta ctgtctcacc atcaacagcc tgcagcctga 40

 <210> 57
 <211> 40
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 15 <400> 57
 cccaagcttg ccgccacat ggactggacc tggaggatcc 40

 <210> 58
 <211> 33
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 25
 <400> 58
 tcttcttggg ggcagcagca acaggtgccc actc 33

 <210> 59
 30 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> polinucleótido sintético

 <400> 59
 agcttaagaa tctgggtctg cccaggtgca gctgtgcaa 40

 40 <210> 60
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 60
 gcctggggcc tcagtgaaga tctcctgcaa ggcttctgga 40
 50 <210> 61
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 61
 tatagcttca gtgcgacagg gtaactatgg aatgaactgg 40
 60 <210> 62
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>
 <223> polinucleótido sintético

<400> 62
 cccctggaca agggcttcag tggatgggat ggataaacac 40
 5 <210> 63
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> polinucleótido sintético
 <400> 63
 cgacagtgga gagtcaacat atgctgaaga gttcaaggga 40
 15 <210> 64
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 <400> 64
 cggttgtct tctccttgga cacctctgtc agcacggcat 40
 25 <210> sesenta y cinco
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 <400> 65
 35 atctgcagat caccagcctc acggctgagg acactggcat 40
 <210> 66
 <211> 35
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 45 <400> 66
 gtatttctgt gcgaaagtcg gctacgatgc ttgg 35
 <210> 67
 <211> 54
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 55 <400> 67
 actactgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tgagtggatc CGCG 54
 <210> 68
 <211> 45
 60 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 65

<400> 68
 tgctgccacc aagaagagga tcctccagg tggagtccat ggtgg 45
 5 <210> 69
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> polinucleótido sintético
 <400> 69
 ttgcaccagc tgcacctggg agtgggcacc tgttgc 36
 15 <210> 70
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 <400> 70
 ttctcactga ggccccaggc ttcttaagct cagaccaga 40
 25 <210> 71
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 <400> 71
 35 ccatagttac tgaagctata tccagaagct tgcaggaga 39
 <210> 72
 <211> 40
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 45 <400> 72
 ctgaagccct tgtccagggg cctgtcgac ccagttcatt 40
 <210> 73
 <211> 40
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 55 <400> 73
 atgttgactc tccactgtcg gtgttatcc atcccatcca 40
 <210> 74
 60 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 65 <223> polinucleótido sintético

<400> 74
 tccaaggaga agacaaaccg tcccttgaac tcttcagcat 40

 5 <210> 75
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 75
 gaggctggtg atctgcagat atgccgtgct gacagagggtg 40

 15 <210> 76
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 76
 cgactttcgc acagaaatac atgccagtgt cctcagccgt 40
 25 <210> 77
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 77
 ttccctggcc ccagtagtcc aaagcatcgt agc 33
 35 <210> 78
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 78
 45 cgcggatcca ctcacctgag gagacggtga ccaggg 36

 <210> 79
 <211> 40
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 55 <400> 79
 tatacttca caaactatgg aatgaactgg gtgcgacagg 40

 <210> 80
 <211> 40
 60 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 65

<400> 80
 ccatagtttg tgaaagtata tccagaagcc tgcaggaga 40

 <210> 81
 5 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 10 <223> polinucleótido sintético

 <400> 81
 cggttgtct tctccttgga cacctctgtc aacacggcat 40

 15 <210> 82
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 82
 gtatttctgt gtgagagtcg gctacgatgc ttgg 35
 25 <210> 83
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 83
 cgactctcac acagaaatac atgccagtgt cctcagccgt 40
 35 <210> 84
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 <400> 84
 45 atctgcagat aacgctgagg caccagcctc acactggcat 40

 <210> 85
 <211> 40
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> polinucleótido sintético

 55 <400> 85
 gaggctggtg atctgcagat atgccgtgtt gacagagggtg 40

 <210> 86
 <211> 40
 60 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 65

ES 2 639 857 T3

<400> 86
tatactttca gtgaagcagg caaactatgg aatgaactgg 40

<210> 87
5 <211> 412
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> polinucleótido sintético

<400> 87

15 aagcttgccg ccacatgga catgagggtc cccgctcagc tctggggct cctgctgctc 60

tggtcccag gtgcaaagt tgaaattgtg ttgacgcagt ctccatcctc cctgtctgca 120

20 tctgtaggag acagagtcac catcacttgc agtgccaggt caagtgaag ttacatgcac 180

tggtatcagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tctataggac atccaacctg 240

gcttctgggg tcccatctag attcagcggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 300

25 atcaacagcc tgcagcctga agattttgca acttactatt gccagcaaag gagtagtttc 360

ccactcacgt tcggcggagg gaccaagctg gagatcaaac gtgagtggat cc 412

30 <210> 88
<211> 412
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 88

40 aagcttgccg ccacatgga catgagggtc cccgctcagc tctggggct cctgctgctc 60

tggtcccag gtgcaaagt tgaaattgtg ttgacgcagt ctccatcctc cctgtctgca 120

45 tctgtaggag acagagtcac catcacttgc agtgccaggt caagtgaag ttacatgcac 180

tggtccagc agaaaccagg gaaagcccct aagctctgga tctataggac atccaacctg 240

gcttctgggg tcccatctag attcagcggc agtggatctg ggacagatta cactctcacc 300

50 atcaacagcc tgcagcctga agattttgca acttactatt gccagcaaag gagtagtttc 360

ccactcacgt tcggcggagg gaccaagctg gagatcaaac gtgagtggat cc 412

55 <210> 89
<211> 412
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 89

65

5 aagcttgccg ccacatgga catgagggtc cccgctcagc tctggggct cctgctgctc 60
 tggctcccag gtgccaaatg tgaattgtg ttgacgcagt ctccatcctc cctgtctgca 120
 tctgtaggag acagagtcac catcacttgc agtgccagggt caagtgtgag ttacatgcac 180
 tggttccagc agaaaccagg gaaagcccct aagctctgga tctataggac atccaacctg 240
 10 gcttctgggg tcccatctag attcagcggc agtggatctg ggacatctta ctgtctcacc 300
 atcaacagcc tgcagcctga agattttgca acttactatt gccagcaaag gagtagtttc 360
 ccactcacgt tcggcggagg gaccaagctg gagatcaaac gtgagtggat cc 412

20 <210> 90
 <211> 436
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 <400> 90

30 aagcttgccg ccacatgga ctggacctgg aggatcctct tcttggtggc agcagcaaca 60
 ggtgccact cccaggtgca gctggtgcaa tctgggtctg agcttaagaa gcctggggcc 120
 tcagtgaaga tctcctgcaa ggcttctgga tatactttca caaactatgg aatgaactgg 180
 35 gtgcgacagg cccctggaca agggcttcag tggatgggat ggataaacac cgacagtggg 240
 gagtcaacat atctgaaga gttcaaggga cggtttgtct tctccttga cacctctgtc 300
 aacacggcat atctgcagat caccagcctc acggctgagg acactggcat gtatttctgt 360
 40 gtgagagtcg gctacgatgc ttggactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 420
 tcaggtagt ggatcc 436

45 <210> 91
 <211> 436
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 <400> 91
 55

60

65

ES 2 639 857 T3

aagcttgccg ccaccatgga ctggacctgg aggatcctct tcttggtggc agcagcaaca 60
 ggtgccact cccaggtgca gctggtgcaa tctgggtctg agcttaagaa gcctggggcc 120
 tcagtgaaga tctcctgcaa ggcttctgga tatacttca caaactatgg aatgaactgg 180
 5 gtcgcacagg cccctggaca agggcttcag tggatgggat ggataaacac cgacagtgga 240
 gagtcaacat atgctgaaga gttcaaggga cggtttgtct tctccttga cacctctgtc 300
 agcacggcat atctgcagat caccagcctc acggctgagg acactggcat gtatttctgt 360
 10 gcgaaagtgc gctacgatgc ttggactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 420
 tcaggtgagt ggatcc 436

15 <210> 92
 <211> 436
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> polinucleótido sintético
 <400> 92

25 aagcttgccg ccaccatgga ctggacctgg aggatcctct tcttggtggc agcagcaaca 60
 ggtgccact cccaggtgca gctggtgcaa tctgggtctg agcttaagaa gcctggggcc 120
 tcagtgaaga tctcctgcaa ggcttctgga tatacttca caaactatgg aatgaactgg 180
 30 gtcgcacagg cccctggaca agggcttcag tggatgggat ggataaacac cgacagtgga 240
 gagtcaacat atgctgaaga gttcaaggga cggtttgtct tctccttga cacctctgtc 300
 agcacggcat atctgcagat caccagcctc acggctgagg acactggcat gtatttctgt 360
 35 gcgaaagtgc gctacgatgc ttggactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 420
 tcaggtgagt ggatcc 436

40 <210> 93
 <211> 10259
 <212> ADN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> pG1KD210.BAT 1.RHC-/ vector de expresión único RKD
 50 <400> 93

55

60

65

ES 2 639 857 T3

5 ttgaagacga aagggcctcg tgatacgctt attttatag gtaaatgtca tgataataat 60
 ggtttcttag acgtcagggtg gcacttttcg gggaaatgtg cgcggaaccc ctattgttt 120
 atitttctaa atacattcaa atatgtatcc gctcatgaga caataaccct gataaatgct 180
 tcaataatat tgaaaaagga agagtatgag taitcaacat ttccgtgtcg cccttattcc 240
 ctttttgctg gcattttgcc ttctgtttt tgctcaccca gaaacgctgg tgaaagtaaa 300
 10 agatgctgaa gatcagttgg gtgcacgagt gggttacatc gaactggatc tcaacagcgg 360
 taagatcctt gagagttttc gccccgaaga acgttttcca atgatgagca cttttaaagt 420
 tctgctatgt ggcgcggtat tatcccgtgt tgacgccggg caagagcaac tcggtcgccg 480
 catacactat tctcagaatg acttggttga gtactacca gtcacagaaa agcatcttac 540
 15 ggatggcatg acagtaagag aattatgcag tgctgccata accatgagtg ataacactgc 600
 ggccaactta cttctgacaa cgatcggagg accgaaggag ctaaccgctt tttgcacaa 660
 catgggggat catgtaactc gccttgatcg ttgggaaccg gagctgaatg aagccatacc 720
 20 aaacgacgag cgtgacacca cgatgcctgc agcaatggca acaacgttgc gcaaactatt 780
 aactggcgaa ctacttactc tagcttcccg gcaacaatta atagactgga tggaggcgga 840
 taaagttgca ggaccacttc tgcgctcggc ccttcgggt ggctggttta ttgctgataa 900
 25 atctggagcc ggtgagcgtg ggtctcggg tatcattgca gcactggggc cagatggtaa 960
 gccctccgt atcgtagtta tctacacgac ggggagtcag gcaactatgg atgaacgaaa 1020

 30

 35

 40

 45

 50

 55

 60

 65

tagacagatc gctgagatag gtgcctcact gattaagcat tgtaactgt cagaccaagt 1080
 ttactcatat atactttaga ttgatttaaa acttcatttt taatttaaaa ggaatcaggt 1140
 5 gaagatcctt ttgataatc tcatgaccaa aatcccttaa cgtgagttt cgttccactg 1200
 agcgtcagac cccgtagaaa agatcaaagg atcttctga gatcctttt ttctgcgcgt 1260
 aatctgctgc ttgcaacaa aaaaaccacc gctaccagcg gtggtttgt ttccggatca 1320
 10 agagctacca actcttttc cgaaggtaac tggcttcagc agagcgcaga taccaaatac 1380
 tgtccttcta gtgtagccgt agttaggcca ccactcaag aactctgtag caccgcctac 1440
 15 atacctcgct ctgtaatcc tgttaccagt ggctgctgcc agtggcgata agtcgtgtct 1500
 taccgggttg gactcaagac gatagttacc ggataaggcg cagcggtcgg gctgaacggg 1560
 gggttcgtgc acacagccca gcttgagcg aacgacctac accgaactga gatactaca 1620
 20 gcgtgagcta tgagaaagcg ccacgcttc cgaagggaga aaggcggaca ggtatccggt 1680
 aagcggcagg gtcggaacag gagagcgac gagggagctt ccagggggaa acgcttgga 1740
 25 tcttatagt cctgtcgggt ttgccacct ctgactgag cgtcgattt tgtgatgctc 1800
 gtcagggggg cggagcctat ggaaaaacgc cagcaacgcg gccttttac ggttctggc 1860
 ctttctggt cctttgctc acatgttct tctgctga tcccctgatt ctgtggataa 1920
 30 ccgtattacc gcctttagt gagctgatac cgctgcgcg agccgaacga ccgagcgcag 1980
 cgagtcagt agcgaggaag cggaagagcg cctgatgcg tattttctcc ttacgcatct 2040
 35 gtgcggtatt tcacaccgca tatggtcac tctcagtaca atctgctctg atgccgcata 2100
 gttaagccag tataactcc gctatgcta cgtgactggg tcatggctgc gcccgcacac 2160
 40 ccgccaacac ccgtgacgc gccctgacgg gctgtctgc tccggcatc cgcttacaga 2220
 caagctgtga ccgtctccg gagctgcatg tgcagaggt ttaccgcgc ataccgaaa 2280
 cgcgcgaggc agcatgcac tcaattagc agcaaccata gtccgcccc taactccgc 2340
 45 catccgccc ctaactccg ccagttccg ccattctcc cccatggct gactaattt 2400
 tttatttat gcagaggcg aggcgcctc ggcctctgag ctattccaga agtagtgagg 2460
 50 aggcctttt ggaggcctag gctttgcaa aaagctagct tacagctcag ggctgcgatt 2520
 tcgcgcaaaa ctgacggca atcctagcgt gaaggctgtt aggatattt cccgctgcc 2580
 atcatgggtc gaccattgaa ctgcatcgt gccgtgtcc aaaatatggg gattggcaag 2640
 55 aacggagacc taccctggc tccgtcagg aacgagttca agtactcca aagaatgacc 2700
 acaacctct cagtgaagg taaacagaat ctggtgatta tggtaggaa aacctggtc 2760
 60 tccattcctg agaagaatc acctttaaag gacagaatta atatagtct cagtagagaa 2820
 ctcaaagaac caccagagg agctcattt ctgcaaaa gtttgatga tgcctaaga 2880

65

5 cttattgaac aaccggaatt ggcaagtaaa gtagacatgg ttggatagt cggaggcagt 2940
 tctgtttacc aggaagccat gaatcaacca ggccacctca gactcttgt gacaaggatc 3000
 atgcaggaat ttgaaagtg cacgttttc ccagaaatg atttggggaa atataaactt 3060
 10 ctcccagaat acccaggcgt cctctctgag gtccaggagg aaaaaggcat caagtataag 3120
 ttgaagtct acgagaagaa agactaacag gaagatgctt tcaagttctc tgctcccctc 3180
 ctaaagctat gcattttat aagaccatgg gacttttct ggctttagat ctttgtgaag 3240
 15 gaaccttact tctgtggtgt gacataatg gacaaactac ctacagagat ttaaagctct 3300
 aaggtaaata taaaattttt aagtgataa tegttaaac tactgattct aattgtttgt 3360
 gtattttaga ttccaaccta tggaactgat gaatgggagc agtggtggaa tgcctttaat 3420
 20 gagggaaaacc tgtttgctc agaagaaatg ccatctagt atgatgaggc tactgctgac 3480
 tctcaacatt ctactctcc aaaaagaag agaaaggtag aagaccccaa ggacttctc 3540
 tcagaattgc taagttttt gagtcatgct gtgttttagta atagaactct tgcttgctt 3600
 25 gctatttaca ccacaaagga aaaagctgca ctgctataca agaaaattat ggaaaaatat 3660
 tctgtaacct ttataagtag gcataacagt tataatcata acatactgtt tttcttact 3720
 ccacacaggc atagagtgtc tgctattaat aactatgctc aaaaattgtg tacctttagc 3780
 30 ttttaattt gtaaaggggt taataaggaa tatttgatgt atagtgcctt gactagagat 3840
 cataatcagc cataccacat tttagaggt ttacttgct taaaaaacc toccacacct 3900
 35 cccctgaac ctgaaacata aatgaatgc aattgttgt gtaactgt ttattgcagc 3960
 ttataatgt tacaataaa gcaatagcat cacaatttc acaataaag cattttttc 4020
 actgcattct agttgtggt tgtccaaact catcaatgta tcttatcatg tctactagt 4080
 40 gccggcccg gcatcgctc gagatatcta ttaatagtaa tcaattacgg ggtcattagt 4140
 tcatagccca tatatggagt tccgcgttac ataactacg gtaaatggc cgcctggctg 4200
 45 accgccaac gaccccgcc cattgacgtc aataatgacg tatgttcca tagtaacgcc 4260
 aatagggact ttccattgac gtcaatgggt ggagtattt cggtaaactg ccacttggc 4320
 agtacatcaa gtgtatcata tgccaagtac gcccctatt gacgtcaatg acggtaaatg 4380
 50 gccgcctgg cattatgcc agtacaatg cttatgggac ttctactt ggcagtacat 4440
 ctacgtatta gtcacgcta ttaccatggt gatgcggtt tggcagtaca tcaatggcg 4500
 55 tggatagcg ttgactcac ggggatttc aagtctccac ccattgacg tcaatgggag 4560
 ttgttttg caccaaaac aacgggact tcaaaatgt cgtaacaact ccgcccatt 4620
 gacgcaaag gccggtaggc gtgtacggtg ggaggtctat ataagcagag ctcttttagt 4680
 60
 65

5
gaaccgtcag atcgcttga gacgccatcc acgctgttt gacctccata gaagacaccg 4740
ggaccgatcc agcctccgcg gccgggaacg gtgcattgga acgcggattc cccgtgcca 4800
10 gagtgacgta agtaccgcct atagagtcta taggcccacc ccttggtt cttatgcatg 4860
ctatactgtt ttggcttgg ggtctataca ccccgcttc ctcattgtat aggtgatggt 4920
atagcttagc ctataggtgt gggttattga ccattattga ccactccctt attggtgacg 4980
15 atactttcca ttactaatcc ataacatggc tcttgccac aactctctt attggtata 5040
tgccaatata ctgtcctca gagactgaca cggactctgt attttacag gatggggtct 5100
catttattat ttacaaatc acatatacaa caccaccgtc cccagtgcc gcagtttta 5160
20 ttaacataa cgtgggactt ccacgcgaat ctgggtacg tgtccggac atgggctctt 5220
ctccgtagc ggcgagactt ctacatccga gccctgctc catgcctcca gcgactcatg 5280
gtcgtcggc agctcctgc tctaacagt ggaggccaga cttaggcaca gcacgatgcc 5340
25 caccaccacc agtgtgcgcg acaaggccgt ggcggtaggg tatgtgtctg aaaatgagct 5400
cggggagcgg gcttcaccg ctgacgcatl tggaagactt aaggcagcgg cagaagaaga 5460
30 tgcaggcagc tgagtgttg tgttctgata agagtacag gtaactccg ttgcggtgct 5520
gttaacggtg gagggcagtg tagtctgagc agtactcgtt gctgccgcgc gcgccaccag 5580
acataatagc tgacagacta acagactgtt ccttccatg ggtctttct gcagtcaccg 5640
35 tccttgacac gcgtcggg aagcttgccg ccaccatgga catgagggtc cccgctcagc 5700
tctggggct cctgtctgc tggctccag gtgccaatg tgaaatttg ttgacgcagt 5760
ctccatctc cctgtctga tcttaggag acagagtcac catcactgc agtgccaggt 5820
40 caagtgaag ttacatgac tggttccagc agaaaccagg gaaagccct aagctctgga 5880
tctataggac atccaacctg gcttctggg tccatctag attcagcggc agtggtatg 5940
ggacatctta ctgtctacc atcaacagcc tgcagcctga agatttgca acttactatt 6000
45 gccagcaaag gagtagttc ccactcacgt tcggcggagg gaccaagctg gagatcaaac 6060
gtgagtggat ccatctgga taagcatgct gtttctgic tgtccctaac atgccctgtg 6120
50 attatgcga aacaacacac ccaaggcag aactttgta cttaaacacc atcctgtttg 6180
cttcttctc caggaactgt ggctgcacca tctgtctta tctccgcc atctgatgag 6240
cagttgaaat ctggaactgc ctctgtgtg tgctgtctga ataactcta tccagagag 6300
55 gccaaagtac agtggaaggt ggataacgc ctccaatcg gtaactccca ggagagtgtc 6360
acagagcagg acagcaagga cagcacctac agcctcagca gcacctgac gctgagcaaa 6420
gcagactacg agaaacacaa agtctacgc tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg 6480
60 cccgtcacia agagctcaa caggggagag tgtagaggg agaagtgcc ccacctgctc 6540

65

5 ctcagttcca gcctgacccc ctcccatcct ttggcctctg acccttttc cacaggggac 6600
ctaccctat tgcggtctc cagctcatct ttacctcac cccctctc ctccttggt 6660
ttaattatgc taatgttga ggagaatgaa taaataaagt gaatcttgc acctgtggtg 6720
10 gatctaataa aagatattta tttcattag atatgtgtgt tggtttttg tgtgcagtgc 6780
ctctatctgg aggccaggta gggctggcct tgggggaggg ggaggccaga atgactcaa 6840
15 gagctacagg aaggcaggtc agagaccca ctggacaaac agtggtgga ctctgcacca 6900
taacacacaa tcaacagggg agtgagctgg aaatttgcta gcgaattcta ttaatagtaa 6960
tcaattacgg ggtcattagt tcatagcca tatatggagt tccgcgtac ataacttacg 7020
20 gtaaatggcc cgcctggctg accgccaac gaccccgcc cattgacgtc aataatgacg 7080
tatgttcca tagtaacgcc aatagggact ttccattgac gtcaatgggt ggagtattta 7140
25 cggtaaactg cccacttggc agtacatcaa gtgtatcata tgccaagtac gccccctatt 7200
gacgtcaatg acggtaaatg gcccgctgg cattatgcc agtacatgac ctatgggac 7260
tttctactt ggcagtacat ctacgtatta gtcacgcta ttacatggt gatgcggtt 7320
30 tggcagtaca tcaatggcg tgatagcgg ttgactcac ggggatttc aagtctcac 7380
cccattgacg tcaatgggag ttgttttg caccaaatc aacgggact tccaaatgt 7440
35 cgtaacaact ccgccccatt gacgcaaatg ggcggtaggc gtgtacggtg ggaggtctat 7500
ataagcagag ctcttttagt gaaccgtcag atcgctgga gacgccatcc acgtgtttt 7560
gacctcata gaagacaccg ggaccgatcc agcctccg cgccgggaacg gtgcattgga 7620
40 acgcggttc cccgtgcaa gagtgcgta agtaccgct atagagtcta taggccacc 7680
cccttggtt ctatgcatg ctatactgt ttggcttg ggtctataca ccccgctc 7740
45 ctatgttat aggtgatgt atagctagc ctataggtgt gggttattga ccattattga 7800
ccactccct attgtgacg atacttcca ttactaatcc ataacatggc tcttgccac 7860
aactcttt attggctata tgccaataca ctgtcctca gagactgaca cggactctgt 7920
50 attttacag gatggggtct cattattat ttacaaatc acatataca caccaccgtc 7980
cccagtgcc gcagtttta taaacataa cgtgggatct ccacgcgaat ctgggtacg 8040
55 tgtccggac atgggctct ctccgtagc ggcggagct ctacatccga gccctgctc 8100
catgcctcca gcgactcatg gtcgctggc agtccttgc tctaacagt ggaggccaga 8160
ctaggcaca gcacgatcc caccaccac agtgtccgc acaaggcgt ggcggtaggg 8220
60 tatgtctg aaaatgagct cggggagcgg gcttgaccg ctgacgcatt tggaagact 8280
aaggcagcgg cagaagaaga tgcaggcagc tgagtgttg tgtctgata agagtcagag 8340
65

ES 2 639 857 T3

gtaactcccg ttgcggtgct gttaacggtg gagggcagtg tagtctgagc agtactcgtt 8400
 gctgccgcgc gcgccaccag acataatagc tgacagacta acagactggt cctttccatg 8460
 5 ggtcttttct gcagtcaccg tcttgacac gcgtctcggg aagcttgccg ccaccatgga 8520
 ctggacctgg aggatcctct tcttggtggc agcagcaaca ggtgccact cccaggtgca 8580
 gctggtgcaa tctgggtctg agcttaagaa gcctggggcc tcagtgaaga tctcctgcaa 8640
 10 ggcttctgga tatacttca caaactatgg aatgaactgg gtgcgacagg cccctggaca 8700
 agggcttcag tggatgggat ggataaacac cgacagtga gagtcaacat atgctgaaga 8760
 gttcaaggga cggtttgtct tctcctgga cacctctgtc aacacggcat atctgcagat 8820
 15 caccagcctc acggctgagg aactggcat gtatttctgt gtgagagtcg gctacgatgc 8880
 ttggactac tggggccagg gaacctggt caccgtctcg agcgctcca ccaagggccc 8940
 20 atcggcttc cccctggcac cctcctcaa gacacctct gggggcacag cggccctggg 9000
 ctgcctggtc aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct 9060
 gaccagcggc gtgcacacct tcccggtgt cctacagtc tcaggactct actcctcag 9120
 25 cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa 9180
 tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagtgag cccaaatctt gtgacaaaac 9240
 tcacacatgc ccacgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttctctt 9300
 30 cccccaaaa ccaaggaca cctcatgat ctccggacc cctgaggta catgctggt 9360
 ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagtcaac tggtagtggt acggcgtgga 9420
 ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgggtggt 9480
 35 cagcgtctc accgtctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt 9540
 ctcaacaaa gccctccag ccccatcga gaaaaccatc tcaaagcca aagggcagcc 9600
 40 ccgagaacca caggtgtaca cctgcccc atccggggag gagatgacca agaaccaggt 9660
 cagcctgacc tgcctgtga aaggcttcta tccagcgac atcgccgtg agtgggagag 9720
 caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc 9780
 45 cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt 9840
 ctcatgctcc gtgatgatg aggtctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct 9900
 gtctccgggt aatgagtgac gacggccggc aagccccgt cccggggctc tcgcggtcgc 9960
 50 acgaggatgc ttggcacgta cccctgtac atactccc ggcgccagc atggaaataa 10020
 agcaccggat ctaataaaag atattttt tcattagata tgtgtgttg tttttgtgt 10080
 55 gcagtgcctc tatctggagg ccaggtagg ctggccttg gggaggggga ggccagaatg 10140
 actccaagag ctacaggaag gcaggtcaga gacccactg gacaaacagt ggctggactc 10200
 60 tgcaccataa cacacaatca acaggggagt gagctggaaa ttgctagcg aattaattc 10259
 65

ES 2 639 857 T3

<210> 94
<211> 93
<212> PRT
<213> Mus musculus

5

<400> 94

10

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

15

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

20

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

25

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

30

Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp
65 70 75 80

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro
85 90

<210> 95
<211> 93
<212> PRT
<213> Mus musculus

35

<400> 95

40

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

45

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

50

His Tyr Gln Tyr Lys Pro Gly Thr Ser Ser Lys Leu Pro Ser Tyr Arg
35 40 45

55

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

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

60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr His Phe Tyr
85 90

<210> 96
<211> 93
<212> PRT
<213> Mus musculus

65

ES 2 639 857 T3

<400> 96

5	Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
	1 5 10 15
10	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
	20 25 30
15	His Trp Gln Tyr Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Arg Ile Tyr Arg
	35 40 45
20	Asp Ser Asn Lys Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
	50 55 60
25	Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Ser Thr Ile Ser Arg Ser Glu Ala Glu Asp
	65 70 75 80
30	Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Trp Ser Phe Asn
	85 90
<210> 97 <211> 93 <212> PRT <213> Mus musculus	
35	Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
	1 5 10 15
40	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met
	20 25 30
45	His Trp Gln Tyr Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Arg Ile Tyr Arg
	35 40 45
50	Asp Ser Asn Lys Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
	50 55 60
55	Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Ser Thr Ile Ser Arg Ser Glu Ala Glu Asp
	65 70 75 80
60	Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Arg Ser Ser Phe Tyr
	85 90
65	<210> 98 <211> 93 <212> PRT <213> Mus musculus

ES 2 639 857 T3

<400> 98

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

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

15 His Tyr Gln Tyr Lys Pro Gly Thr Arg Ser Lys Leu Pro Ile Tyr Arg
35 40 45

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

25 Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Ser Thr Ile Ser Arg Ser Glu Ala Glu Asp
65 70 75 80

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Trp Ser Phe Asn
85 90

<210> 99

<211> 93

<212> PRT

<213> Mus musculus

30

<220>

<221> características_misc

<222> (34)..(34)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

35

<400> 99

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

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

50 His Xaa Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Ser Lys Leu Trp Ile Tyr Arg
35 40 45

55 Ser Ile Asn Lys Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
50 55 60

60 Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Ser Thr Ile Ser Arg Ser Val Lys Glu Asp
65 70 75 80

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Trp Ser Phe Ser
85 90

<210> 100

<211> 94

<212> PRT

<213> Mus musculus

60

<400> 100

65

ES 2 639 857 T3

1 Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 5 20 25 30
 5 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Val Ser Tyr
 10 35 40 45
 10 Met Leu Tyr Gln Tyr Lys Pro Gly Thr Ser Ser Lys Leu Trp Ile Tyr
 15 50 55 60
 15 Arg Ser Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 20 65 70 75 80
 20 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Ser Thr Ile Ser Arg Ser Glu Ala Glu
 25 85 90
 20 Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Arg Tyr Pro Gln Tyr
 <210> 101
 <211> 93
 <212> PRT
 25 <213> Mus musculus
 <400> 101

1 Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 5 10 15
 20 25 30
 35 40 45
 40
 50 55 60
 45 65 70 75 80
 85 90
 50 <210> 102
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 55 <400> 102

60

65

ES 2 639 857 T3

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

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

15 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Ile Trp Ile Tyr
35 40 45

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

25 Gly Ser Gly Thr Ser Phe Ser Phe Thr Ile Asn Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

30 Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro
85 90

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

40 Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His
20 25 30

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

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

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

60 Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90

<210> 103
<211> 93
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 103

<210> 104
<211> 96
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 104

ES 2 639 857 T3

5	Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ala Ala Ser Pro Gly 1 5 10 15
10	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser 20 25 30
15	Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Thr Lys Phe Trp 35 40 45
20	Ile Tyr Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Glu Val Pro Ala Pro Phe Ser 50 55 60
25	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu 65 70 75 80
30	Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro 85 90 95
35	<210> 105 <211> 94 <212> PRT <213> Mus musculus <400> 105
40	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Thr Ala Ala Ser Leu Gly 1 5 10 15
45	Gln Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met 20 25 30
50	His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr 35 40 45
55	Glu Ile Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser 50 55 60
60	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu 65 70 75 80
65	Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Leu 85 90
	<210> 106 <211> 96 <212> PRT <213> Mus musculus <400> 106

ES 2 639 857 T3

	Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ala Ala Ser Leu Gly
	1 5 10 15
5	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
	20 25 30
	Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp
	35 40 45
10	Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
	50 55 60
15	Gly Ser Gly Ala Gly Ile Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
	65 70 75 80
	Ala Glu Asn Asp Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
	85 90 95
20	
	<210> 107
	<211> 96
	<212> PRT
	<213> Mus musculus
25	
	<400> 107
30	Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ala Ala Ser Leu Gly
	1 5 10 15
	Gln Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
	20 25 30
35	
	Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Pro Leu
	35 40 45
40	Ile His Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
	50 55 60
	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
	65 70 75 80
45	
	Ala Glu Asp Asp Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
	85 90 95
50	
	<210> 108
	<211> 94
	<212> PRT
	<213> Mus musculus
55	
	<400> 108
60	
65	

ES 2 639 857 T3

	Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
	1 5 10 15
5	Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met
	20 25 30
10	Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Asp Ala Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
	35 40 45
15	Tyr Thr Ser Asn Leu Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
	50 55 60
20	Gly Ser Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Gly Glu
	65 70 75 80
25	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Thr Ser Ser Pro
	85 90
<210> 109	
<211> 94	
<212> PRT	
<213> Mus musculus	
<400> 109	
30	Gly Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Thr Met Thr Ala Phe Pro Gly
	1 5 10 15
35	Glu Asn Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Ile
	20 25 30
40	His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Asn Thr Pro Lys Gln Lys Ile Tyr
	35 40 45
45	Lys Thr Ser Asp Leu Pro Ser Gly Val Pro Thr Leu Phe Ser Gly Ser
	50 55 60
50	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu
	65 70 75 80
55	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
	85 90
<210> 110	
<211> 98	
<212> PRT	
<213> Mus musculus	
<400> 110	
60	
65	

ES 2 639 857 T3

	Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
	1 5 10 15
5	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
	20 25 30
	Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
	35 40 45
10	Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
	50 55 60
	Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Asn Thr Ala Tyr
	65 70 75 80
15	Leu Gln Ile Asn Asn Leu Asn Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
	85 90 95
20	Val Arg
	<210> 111
	<211> 98
	<212> PRT
	<213> Mus musculus
25	
	<400> 111
30	Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
	1 5 10 15
	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
35	20 25 30
	Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
	35 40 45
40	Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
	50 55 60
	Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
45	65 70 75 80
	Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
	85 90 95
50	Ala Arg
	<210> 112
	<211> 98
	<212> PRT
	<213> Mus musculus
55	
	<400> 112
60	Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
	1 5 10 15
	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
65	20 25 30

ES 2 639 857 T3

	Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
	35 40 45
5	Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
	50 55 60
	Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
	65 70 75 80
10	Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
	85 90 95
	Ala Arg
15	<210> 113
	<211> 96
	<212> PRT
	<213> Mus musculus
20	<400> 113
	Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
25	1 5 10 15
	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
	20 25 30
30	Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
	35 40 45
	Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
	50 55 60
35	Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
	65 70 75 80
	Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
	85 90 95
40	<210> 114
	<211> 98
	<212> PRT
	<213> Mus musculus
45	<400> 114
	Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
50	1 5 10 15
	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
	20 25 30
55	Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
	35 40 45
	Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
	50 55 60
60	Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
	65 70 75 80
65	Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys
	85 90 95

ES 2 639 857 T3

<210> 115
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 115

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

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

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

20 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

25 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg

30 <210> 116
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 116

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

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

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

50 Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

55 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

60 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg

65

ES 2 639 857 T3

<210> 117
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

5
 <400> 117

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

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

15 Ala Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

20 Gly Trp Lys Tyr Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Gly Asp Asp Phe
 50 55 60

25 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95

30 Ala Arg

<210> 118
 <211> 93
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

35
 <400> 118

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

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

50 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

55 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Cys Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

60 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Gln Asp Thr Ala Thr
 85 90

<210> 119
 <211> 94
 <212> PRT

65

ES 2 639 857 T3

<213> Mus musculus

<400> 119

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

<210> 120
 <211> 93
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 120

<210> 121
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220>

<221> características_misc
 <222> (39). (39)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

5 <400> 121

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

<210> 122
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 122

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

<210> 123
 <211> 98
 <212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<221> características_misc

5 <222> (39). (39)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 123

10

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

15

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

20

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

25

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

30

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

35

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

Ala Arg

<210> 124

<211> 98

<212> PRT

40 <213> Mus musculus

<400> 124

45

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

50

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

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

55

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

60

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

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

65

Ala Arg

<210> 125
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

5

<220>
 <221> características_misc
 <222> (39). (39)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <220>
 <221> características_misc
 <222> (45). (45)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

10

15 <400> 125

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

20

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

25

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

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

30

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

35

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val His Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg

40

<210> 126
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

45

<400> 126

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

50

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

55

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

60

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

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

65

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

5 Ala Arg

10 <210> 127
<211> 98
<212> PRT
<213> Mus musculus

15 <220>
<221> características_misc
<222> (39). (39)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

20 <400> 127

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

25

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

30

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

35

Gly Ala Ile Phe Pro Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Gln Met Phe
50 55 60

40

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

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

45

Ala Arg

50 <210> 128
<211> 98
<212> PRT
<213> Mus musculus

55 <400> 128

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

60

65

ES 2 639 857 T3

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ile Thr Tyr
 20 25 30
 5 Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 10 Gly Gln Ile Phe Pro Ala Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe
 50 55 60
 15 Glu Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 20 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 25 Ala Arg
 <210> 129
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 129
 30 Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 35 Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 40 Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Arg
 35 40 45
 45 Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 50 55 60
 50 Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp
 65 70 75 80
 55 Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr Phe
 85 90 95
 60 Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 130
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 130
 65 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30

ES 2 639 857 T3

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

Leu Asn Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Asn Ser Ser Phe Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 131
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 131
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Thr Phe Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 132
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 132

ES 2 639 857 T3

5 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala 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 Tyr
 20 25 30

10 Leu Ala Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

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

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

 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Trp Phe Pro Arg
 85 90 95

25 Leu Thr Phe Gln Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

30 <210> 133
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <400> 133

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

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

 Leu Ala Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

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

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

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

55 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
 100 105

60 <210> 134
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

65

ES 2 639 857 T3

<400> 134

5	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
	1 5 10 15
10	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
	20 25 30
15	Leu Ala Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
	35 40 45
20	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
	50 55 60
25	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
	65 70 75 80
30	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Trp Phe Pro Leu
	85 90 95
35	Thr Phe Gly Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
	100 105
30	<210> 135
	<211> 107
	<212> PRT
	<213> Homo sapiens
35	<400> 135
40	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
	1 5 10 15
45	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
	20 25 30
50	Leu Ala Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
	35 40 45
55	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
	50 55 60
60	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
	65 70 75 80
65	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Trp Phe Pro Leu
	85 90 95
	Thr Phe Gly Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
	100 105
60	<210> 136
	<211> 108
	<212> PRT
	<213> Homo sapiens
65	

ES 2 639 857 T3

<400> 136

5 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala 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 Tyr
20 25 30

10 Leu Ala Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Trp Phe Pro Tyr
85 90 95

20 Leu Thr Phe Gln Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 137
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 137

35 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala 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 Tyr
20 25 30

40 Leu Ala Phe Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

50 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Trp Phe Pro Leu
85 90 95

55 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 138
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 138

65

ES 2 639 857 T3

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

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

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

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

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

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

25 Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 139
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30 <400> 139

35 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala 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 Gly Tyr
20 25 30

40 Leu Ala Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

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

55 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
100 105

60 <210> 140
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

65

ES 2 639 857 T3

<400> 140

5 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala 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 Tyr
 20 25 30

10 Leu Ala Phe Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

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

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

20 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Trp Phe Pro Leu
 85 90 95

25 Thr Phe Pro Ser Gly Thr Val Asp Glu Ile Lys
 100 105

<210> 141

<211> 107

30 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 141

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

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

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

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

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

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

55 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 142

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

60 <400> 142

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

65

ES 2 639 857 T3

	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
	20 25 30
5	Leu Asn Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
	35 40 45
10	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
	50 55 60
15	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
	65 70 75 80
20	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Thr Phe Pro Arg
	85 90 95
25	Leu Thr Phe Gln Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
	100 105
30	<210> 143
	<211> 109
	<212> PRT
	<213> Homo sapiens
35	<400> 143
40	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
	1 5 10 15
45	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
	20 25 30
50	Leu Asn Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
	35 40 45
55	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
	50 55 60
60	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
	65 70 75 80
65	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Pro Phe Pro Val
	85 90 95
	Tyr Leu Thr Phe Gln Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
	100 105
	<210> 144
	<211> 107
	<212> PRT
	<213> Homo sapiens

ES 2 639 857 T3

<400> 144

5	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
	1 5 10 15
10	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Tyr
	20 25 30
15	Leu Ala Phe Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
	35 40 45
20	Tyr Asp Thr Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
	50 55 60
25	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
	65 70 75 80
30	Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Glu Trp Phe Pro Leu
	85 90 95
35	Thr Phe Gln Ser Gly Thr Val Leu Glu Ile Lys
	100 105
30	<210> 145
	<211> 117
	<212> PRT
	<213> Mus musculus
35	<400> 145
40	Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
	1 5 10 15
45	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
	20 25 30
50	Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
	35 40 45
55	Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
	50 55 60
60	Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Asn Thr Ala Tyr
	65 70 75 80
65	Leu Gln Ile Asn Asn Leu Asn Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
	85 90 95
70	Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
	100 105 110
75	Val Thr Val Ser Ser
	115

ES 2 639 857 T3

<210> 146
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 146

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

10

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

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

15

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Ser Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
 50 55 60

20

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

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

25

Ala Lys Glu Ser His Ser Ser Ala Leu Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

30

<210> 147
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35

<400> 147

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

40

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

Ala Leu Asn Trp Met Arg Arg Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

45

Gly Trp Ile Asn Leu Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Ala Gln Asp Phe
 50 55 60

50

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Phe
 65 70 75 80

55

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

Ala Lys Pro Lys Arg Gly Thr Tyr Arg Arg Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Pro
 100 105 110

60

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

65

ES 2 639 857 T3

<210> 148
<211> 125
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5

<400> 148

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

10

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

15

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

20

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

25

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

30

Ala Arg Gly Gly Tyr Val Trp Gly Ser Tyr Arg Tyr Thr Ala Ala Phe
100 105 110

35

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 149
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

40

<400> 149

45

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Val Thr Phe Thr Gly His
20 25 30

50

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

55

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

60

Ala Arg Ala Ser Tyr Cys Gly Tyr Asp Cys Tyr Tyr Phe Phe Asp Tyr
100 105 110

65

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

ES 2 639 857 T3

<210> 150
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5

<400> 150

10

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

15

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

20

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

25

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

30

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

35

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

40

Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Asn Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

45

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 151
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 151

50

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

55

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

60

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

65

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

ES 2 639 857 T3

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

5

Ala Arg Ala Ser Tyr Cys Gly Tyr Asp Cys Tyr Tyr Phe Phe Asp Tyr
 100 105 110

10

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

15

<210> 152
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 152

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

25

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

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

30

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60

35

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

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

40

Ala Arg Val Lys Trp Glu Gln Pro Ile Asp Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

45

<210> 153
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50

<400> 153

55

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

60

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

Tyr Met His Trp Val Gly Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

65

ES 2 639 857 T3

5	Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe 50 55 60
10	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr 65 70 75 80
15	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85 90 95
20	Ala Arg Ala Ser Tyr Cys Gly Tyr Asp Cys Tyr Tyr Phe Phe Asp Tyr 100 105 110
25	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 115 120
30	<210> 154 <211> 126 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 154
35	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala 1 5 10 15
40	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr 20 25 30
45	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met 35 40 45
50	Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe 50 55 60
55	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr 65 70 75 80
60	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85 90 95
65	Ala Arg Asp Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Asn Gly Tyr Tyr Ser Gly Tyr 100 105 110
	Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 115 120 125
	<210> 155 <211> 121 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 155

ES 2 639 857 T3

1 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 5 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 10 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 15 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 20 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 25 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 30 <210> 156
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 156

35 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 40 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 45 Ala Met Asn Trp Val Gly Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 50 Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
 55 Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 60 Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 65 Ala Arg
 <210> 157
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 639 857 T3

<400> 157

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

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

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

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

20 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Ile Val Val Val Pro Ala Ala Ile Pro His Tyr Phe
100 105 110

30 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 158

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

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

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

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

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

55 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

65 Leu Val Thr Val Ser Ser
115

ES 2 639 857 T3

<210> 159
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 159

10

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

15

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

20

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

25

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

30

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

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

Ala Arg

35

<210> 160
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40

<220>
 <221> características_misc
 <222> (108). (108)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

45

<400> 160

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

50

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

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

55

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
 50 55 60

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

60

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

Ala Arg Glu Leu Arg Asn Asp His Tyr Val Trp Xaa Asn Tyr Arg Pro
 100 105 110

65

Pro Leu Ser Tyr Trp Gly Gln
 115

<210> 161
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 5
 <220>
 <221> características_misc
 <222> (94). (94)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 10
 <400> 161

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

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

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

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

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

 40 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Xaa Leu Thr
 85 90 95

 45 Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

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

 55 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Val Xaa Xaa
 20 25 30

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

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

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

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

ES 2 639 857 T3

Asn Ser Leu Pro Glu Glu Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
 100 105 110

Ile Lys

5

<210> 163
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

10

<400> 163

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

15

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

20

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

25

Gly Arg Ile Asp Pro Asp Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys
 50 55 60

30

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

35

Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Leu Arg Arg Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

40

<210> 164
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45

<220>
 <221> características_misc
 <222> (115). (115)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

50

<400> 164

55

60

65

ES 2 639 857 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 5 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 10 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Gly Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys
 50 55 60
 15 Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala
 65 70 75 80
 20 Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 25 Cys Ala Arg Ala Pro Gly Tyr Gly Ser Gly Gly Gly Cys Tyr Arg Gly
 100 105 110
 Asp Tyr Xaa Phe Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 30 <210> 165
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial
 35 <220>
 <223> Péptido sintético
 40 <400> 165
 Ser Asn Asp Thr Glu
 1 5
 45 <210> 166
 <211> 11
 <212> PRT
 50 <213> Artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 55 <400> 166
 Asp Leu Tyr Val Ile Ser Asn Phe His Gly Thr
 1 5 10
 60 <210> 167
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial
 65 <220>

<223> Péptido sintético

<400> 167

5 Ser Asn Thr Lys Gly
1 5

10 <210> 168
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

15 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 168

20 Phe Tyr Asn Ala His Ser Arg
1 5

	<210>	169
25	<211>	5
	<212>	PRT
	<213>	Artificial

30 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 169

35 Met Leu Val Ile Phe
1 5

	<210>	170
	<211>	5
40	<212>	PRT
	<213>	Artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 170

Gln Ser Gly Phe Leu
1 5

<210> 171
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 171

60 Asn Phe Gly Ser Arg Asp His Thr Tyr Val
1 5 10

	<210>	172
	<211>	10
65	<212>	PRT
	<213>	Artificial

	<220>	
	<223> Péptido sintético	
5	<400> 172	
		Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Gln His Ala Asp
		1 5 10
10	<210> 173	
	<211> 12	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
15	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 173	
20		
		Glu Asn Gly His Thr Ser Arg Ala Gln His Ala Asp
		1 5 10
25	<210> 174	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
30	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 174	
35		
		Asp Tyr Thr Val Leu His Asn Ile Trp Pro Ser
		1 5 10
	<210> 175	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
40	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 175	
45		
		Pro Leu Tyr Arg Ile Trp Phe
		1 5
50	<210> 176	
	<211> 5	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
55	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 176	
60		
		Thr Ala Val Gly Ser
		1 5
65	<210> 177	
	<211> 5	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	

	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 177	
5		Met Ile Val Leu Thr 1 5
	<210> 178	
	<211> 6	
10	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
15	<400> 178	
		Arg Thr Lys His Gly Leu 1 5
20	<210> 179	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
25	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 179	
30		Ile His Tyr Phe Thr Asn Cys Glu Asp 1 5
	<210> 180	
	<211> 7	
35	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
40	<400> 180	
		Tyr Ala Trp Gly Thr Leu Val 1 5
45	<210> 181	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
50	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 181	
55		His Glu Asn Gln Ser Tyr Thr 1 5
	<210> 182	
	<211> 6	
60	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
65	<223> Péptido sintético	

	<400> 182	
		Leu Ile Val Thr Ser Asn
		1 5
5	<210> 183	
	<211> 5	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
10	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 183	
15		Ile Leu Phe Met Val
		1 5
	<210> 184	
20	<211> 5	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
25	<223> Péptido sintético	
	<400> 184	
		Ala Leu Val Tyr Phe
30		1 5
	<210> 185	
	<211> 6	
	<212> PRT	
35	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
40	<400> 185	
		Arg Lys Gly Ser His Asn
		1 5
45	<210> 186	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
50	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 186	
55		Tyr His Val Ile Ser Asp Gly
		1 5
	<210> 187	
	<211> 6	
	<212> PRT	
60	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
65	<400> 187	

		Tyr Trp Gly Ala Thr Leu
		1 5
5	<210> 188	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
10	<223> Péptido sintético	
	<400> 188	
		Arg Glu Trp Tyr Gly Gln Val Leu Asn Lys Ala
		1 5 10
15	<210> 189	
	<211> 5	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
20	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 189	
25		Asp Leu Asn Ser Tyr
		1 5
30	<210> 190	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
35	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 190	
40		Ala Gly Tyr Ser Lys Thr Asn
		1 5
45	<210> 191	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
50	<223> Péptido sintético	
	<400> 191	
55		Asn Ser Thr Lys Asp Gly
		1 5
	<210> 192	
	<211> 8	
	<212> PRT	
60	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 192	
65		

ES 2 639 857 T3

Tyr Arg Glu Asp Gly Val Ser Ala
1 5

5 <210> 193
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 193

15
Lys Asn Thr Ser Asp Arg Gly Phe Tyr
1 5

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

- 5 **1.** El uso de un anticuerpo monoclonal humanizado o un fragmento del mismo, en el que el anticuerpo o el fragmento del mismo comprende al menos una región determinante de complementariedad de BAT anticuerpo monoclonal murino (MBAT-1) y una región marco (FR) de una inmunoglobulina humana aceptora y retiene la actividad antitumoral de mBAT-1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una tumor, el medicamento es para ser administrado en combinación con al menos un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que
- 10 consiste de 5-fluorouracilo, citarabina, oxaliplatino, paclitaxel y cisplatino de forma simultánea, o de acuerdo con un horario alternando con dicho al menos un agente quimioterapéutico por dos o más tratamientos en el transcurso de unos pocos días.
- 15 **2.** Uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento mejora la tolerabilidad a niveles de toxicidad limitantes de dosis (DLT), del agente quimioterapéutico.
- 20 **3.** Un anticuerpo monoclonal humanizado o un fragmento del mismo que comprende al menos una región determinante de complementariedad de anticuerpo monoclonal murino BAT (mBAT-1) y una región marco (FR) de una inmunoglobulina humana aceptora y la retención de la actividad antitumoral de mBAT-1 para su uso en el tratamiento de un tumor, la mejora de la supervivencia de un sujeto que tiene un tumor, o la inhibición de la progresión de la enfermedad de un sujeto que tiene un tumor, en donde dicho anticuerpo monoclonal humanizado o
- 25 fragmento del mismo es por ser la administración en combinación con al menos un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, citarabina, oxaliplatino, paclitaxel y cisplatino simultáneamente, o de acuerdo a una programación alterna con dicho al menos un agente quimioterapéutico para dos o más tratamientos en el transcurso de unos pocos días.
- 30 **4.** Un anticuerpo monoclonal humanizado o un fragmento del mismo que comprende al menos una región determinante de complementariedad de anticuerpo monoclonal murino BAT (MBAT-1) y una región marco (FR) de una inmunoglobulina humana aceptora y la retención de la actividad antitumoral de mBAT-1 para su uso en la mejora de tolerabilidad para los niveles de toxicidad limitante de la dosis (DLT) de un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, citarabina, oxaliplatino, paclitaxel y cisplatino en un sujeto sometido a quimioterapia con dicho al menos un agente quimioterapéutico, en donde dicho anticuerpo monoclonal humanizado o un fragmento del mismo es para ser administrado simultáneamente, o de acuerdo con un horario
- 35 alterno con dicho al menos un agente quimioterapéutico para dos o más tratamientos para dos o más tratamientos en el transcurso de unos pocos días.
- 40 **5.** El uso o el anticuerpo monoclonal humanizado o fragmento del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el anticuerpo humanizado comprende: una región variable de cadena ligera seleccionada del grupo que consisten de: BATR_{KA} (SEQ ID NO: 15), BATR_{KB} (SEQ ID NO: 16), BATR_{KC} (SEQ ID NO: 17), y BATR_{KD} (SEQ ID NO: 18), y una región variable de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en: A (SEC ID NO: 20), BATRH_B (SEQ ID NO: 21), BATRH_C (SEQ ID NO: 22), BATRH_D (SEQ ID NO: 23) y BATRH_E (SEQ ID NO: 24); o
- 45 en el que el anticuerpo humanizado comprende regiones variables seleccionadas del grupo que consiste en: BATRH_A/BATR_{KA} (SEQ ID NO: 20/SEQ ID NO: 15), BATRH_B/BATR_{KA} (SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 15), BATRH_B/BATR_{KB} (SEQ ID NO: 21/SEQ ID NO: 16), BATRH_C/BATR_{KB} (SEQ ID NO: 22/SEQ ID NO: 16), BATRH_B/BATR_{KD} (SEQ ID NO: 21/(SEQ ID NO: 18), y BATRH_C/BATR_{KD} (SEQ ID NO: 22/(SEQ ID NO: 18), preferiblemente en el que el monoclonal humanizado tiene regiones variables correspondientes a BATRH/BATR_{KD} (SEQ ID NO: 22/SEQ ID NO: 18).
- 50 **6.** El uso o el anticuerpo monoclonal humanizado o fragmento del mismo para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en donde el fragmento del anticuerpo humanizado se selecciona del grupo que consiste en: Fv, F(ab'), F(ab')₂, y un anticuerpo de cadena sencilla.
- 55 **7.** El uso o el anticuerpo humanizado monoclonal o fragmento del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en el que el tumor se selecciona del grupo que consiste en carcinoma colorrectal; carcinoma de pulmón; carcinoma de mama; melanoma; carcinoma ovárico; carcinoma cervical, cáncer de páncreas; mieloma múltiple; carcinoma de células renales; linfoma no Hodgkin; enfermedad de Hodgkin; leucemia mieloide aguda de manto (AML); leucemia mielocítica crónica (CML); leucemia linfocítica aguda (ALL), y leucemia linfocítica crónica (CLL).
- 60 **8.** El uso de acuerdo con la reivindicación 1-2 o el anticuerpo monoclonal humanizado o fragmento del mismo para su uso según la reivindicación 4, que comprende además tratar al sujeto con radiación.
- 65 **9.** El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la administración de uno o ambos del anticuerpo humanizado y el al menos un agente quimioterapéutico se lleva a cabo por una vía seleccionada del grupo que consiste en administración intravenosa, oral, intraperitoneal,

subcutánea, perfusión de extremidad aislada, la infusión en un órgano y combinaciones de los mismos; o que comprende además la evaluación de al menos un parámetro seleccionado de entre el grupo constituido por: tasa de crecimiento del tumor, el volumen del tumor, el número de metástasis, la recurrencia del tumor y combinaciones de los mismos; o

5 en el que el medicamento es para reducir o prevenir la recurrencia del tumor.

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 2,

en el que la administración de uno o ambos de los anticuerpos humanizados y el al menos un agente quimioterapéutico se lleva a cabo por una vía seleccionada del grupo que consiste en administración intravenosa, oral, intraperitoneal, subcutánea, perfusión de extremidad aislada, la infusión en un órgano y combinaciones de los mismos; o

en el que la quimioterapia es para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo que consiste en carcinoma colorrectal; carcinoma de pulmón; carcinoma de mama; melanoma; carcinoma ovárico; carcinoma cervical, cáncer de páncreas; mieloma múltiple; carcinoma de células renales; linfoma no Hodgkin; enfermedad de Hodgkin; leucemia mieloide aguda de manto (AML); leucemia mielocítica crónica (CML); leucemia linfocítica aguda (ALL), y leucemia linfocítica crónica (CLL).

11. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o el anticuerpo monoclonal o fragmento humanizado mismo para su uso según la reivindicación 4, en el que el sujeto tiene un tumor seleccionado del grupo que consiste en carcinoma colorrectal; carcinoma de pulmón; carcinoma de mama; melanoma; carcinoma ovárico; carcinoma cervical, cáncer de páncreas; mieloma múltiple; carcinoma de células renales; linfoma no Hodgkin; enfermedad de Hodgkin; leucemia mieloide aguda de manto (AML); leucemia mielocítica crónica (CML); leucemia linfocítica aguda (ALL), y leucemia linfocítica crónica (CLL).

FIGURA 1A

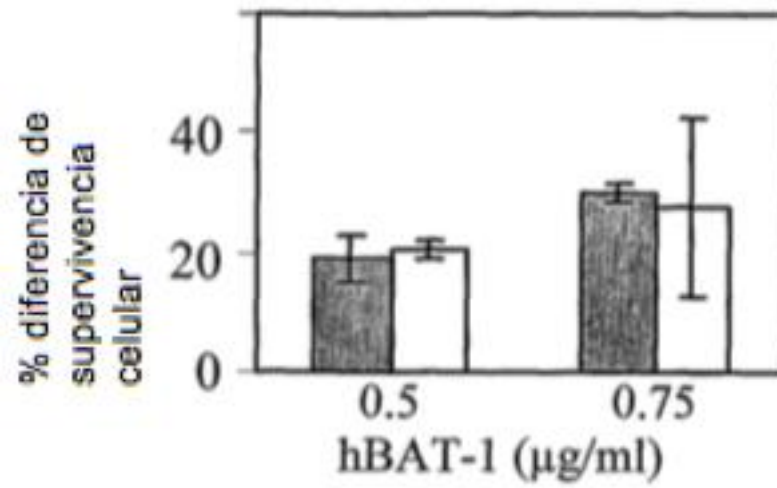


FIGURA 1B

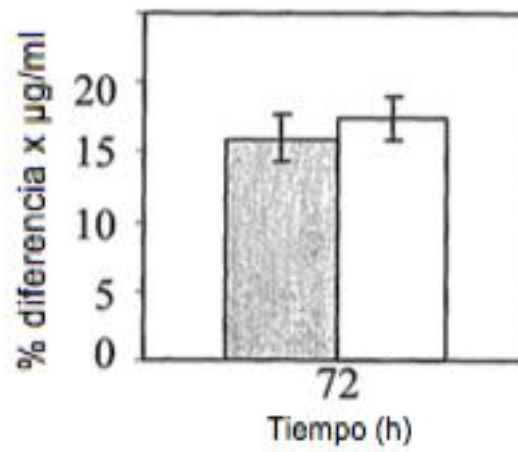


FIGURA 1C

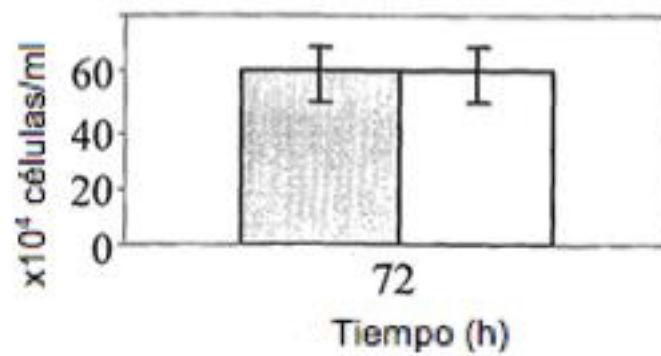


FIGURA 2A

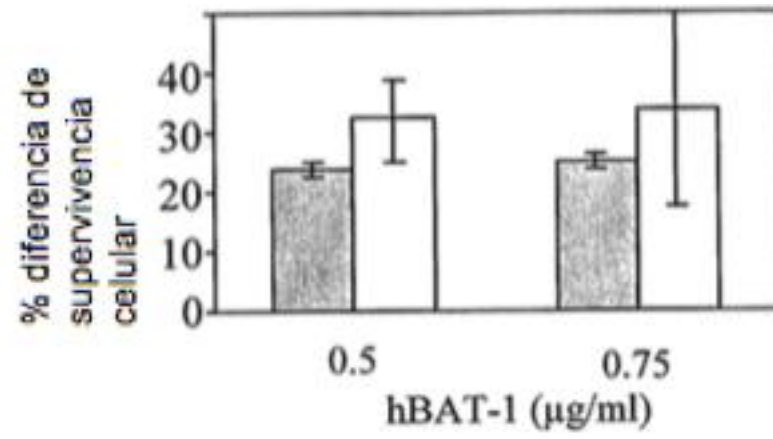


FIGURA 2B

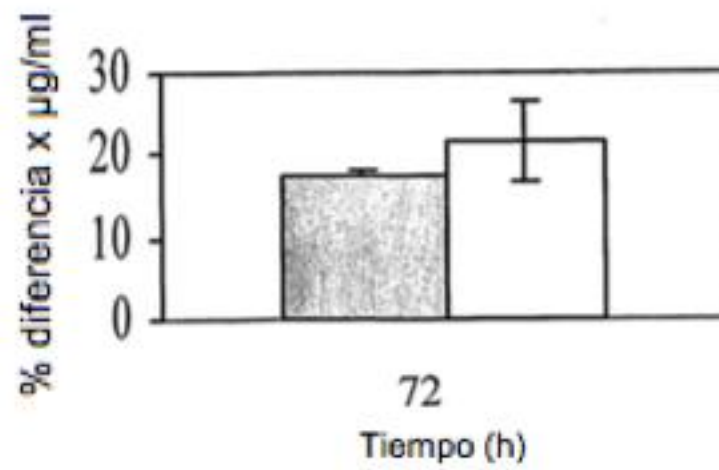


FIGURA 3A

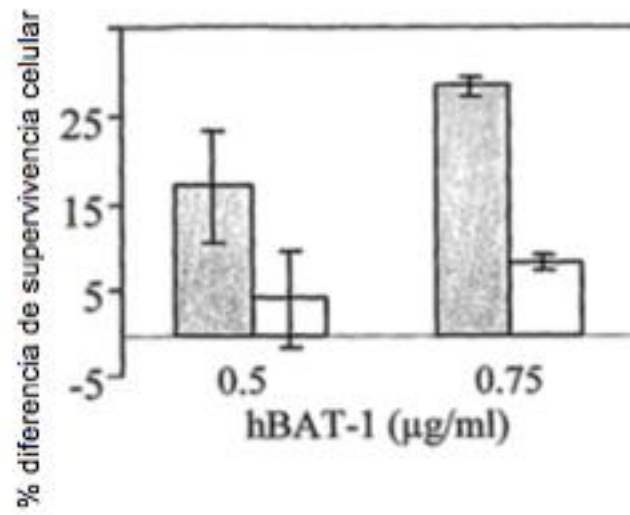


FIGURA 3B

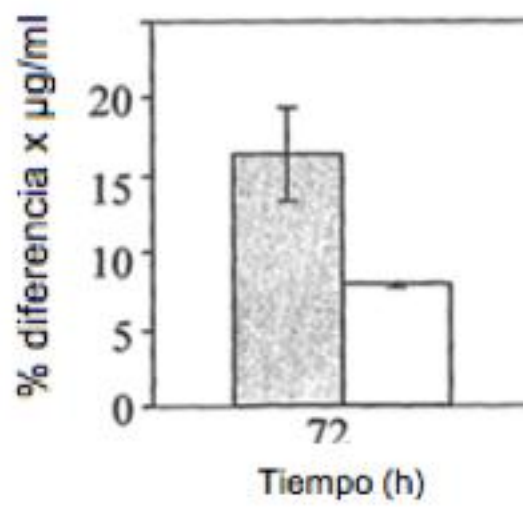


FIGURA 4A

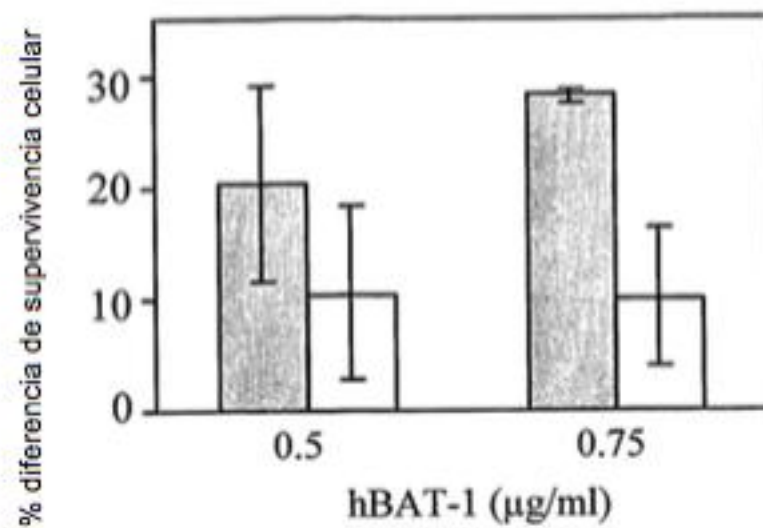
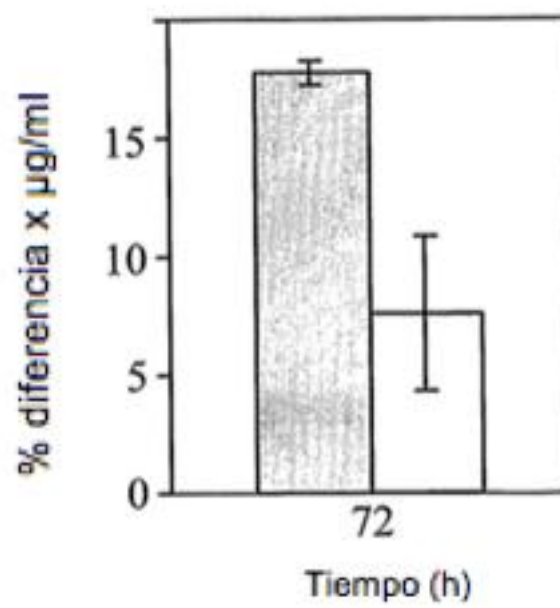


FIGURA 4B



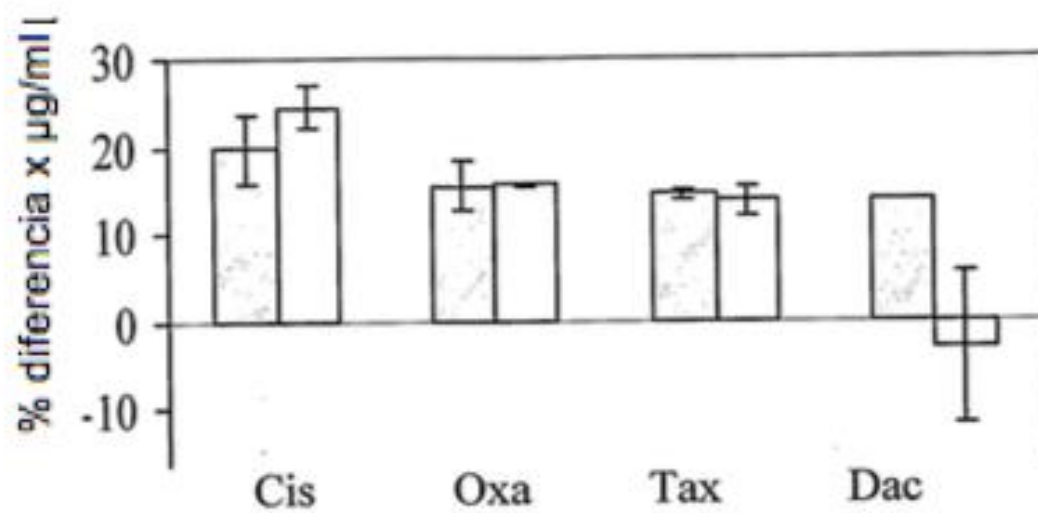


FIGURA 5A

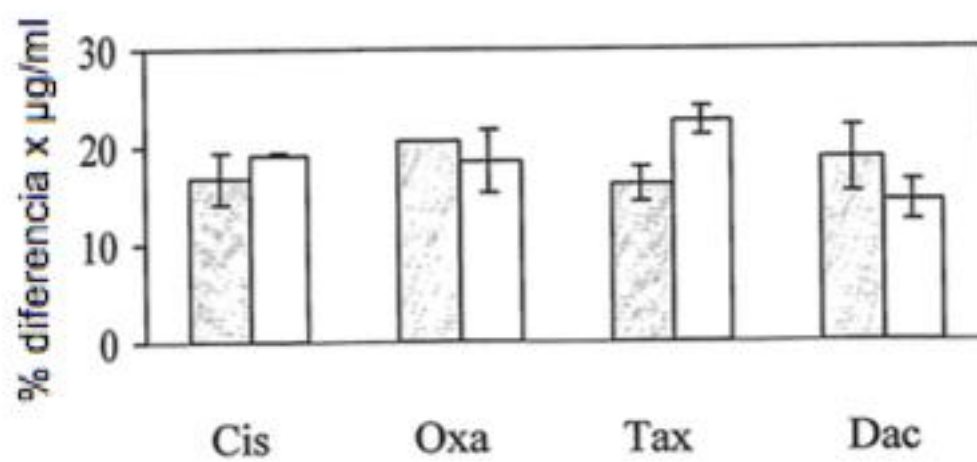


FIGURA 5B

FIGURA 6A

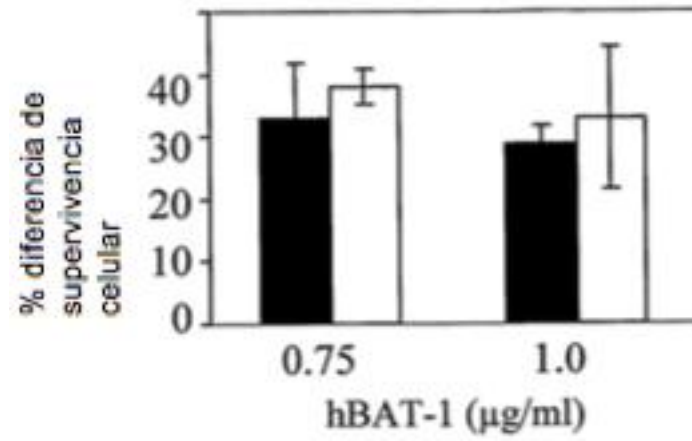


FIGURA 6B

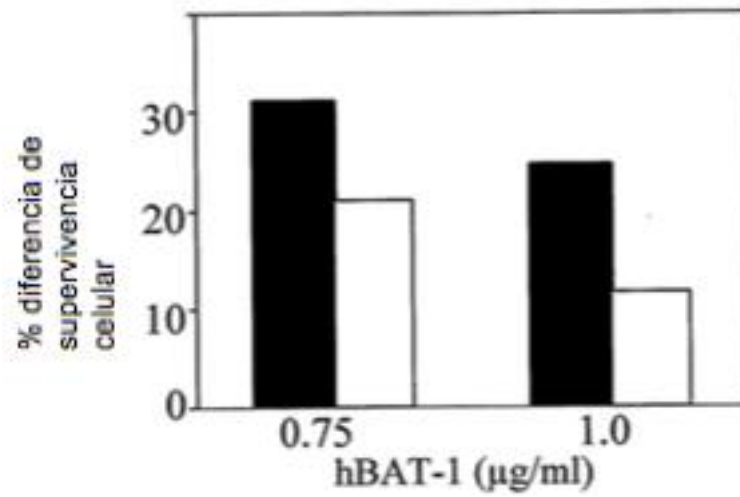


FIGURA 6C

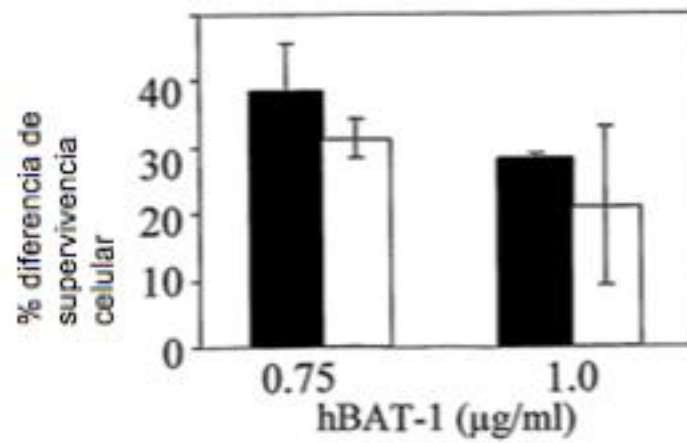


FIGURA 7A

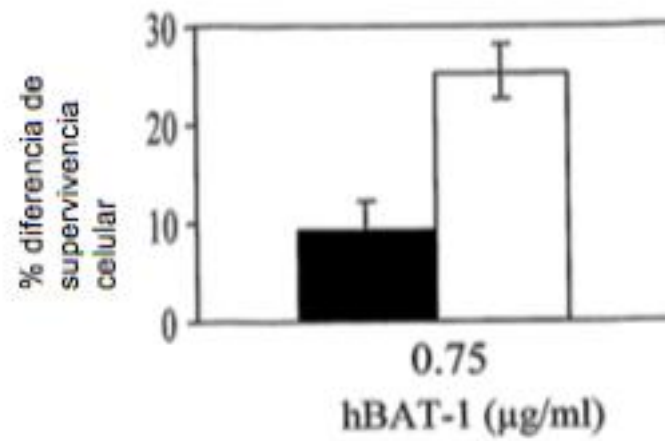
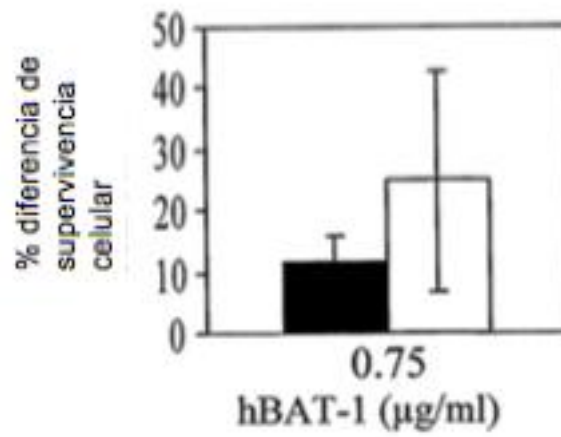


FIGURA 7B



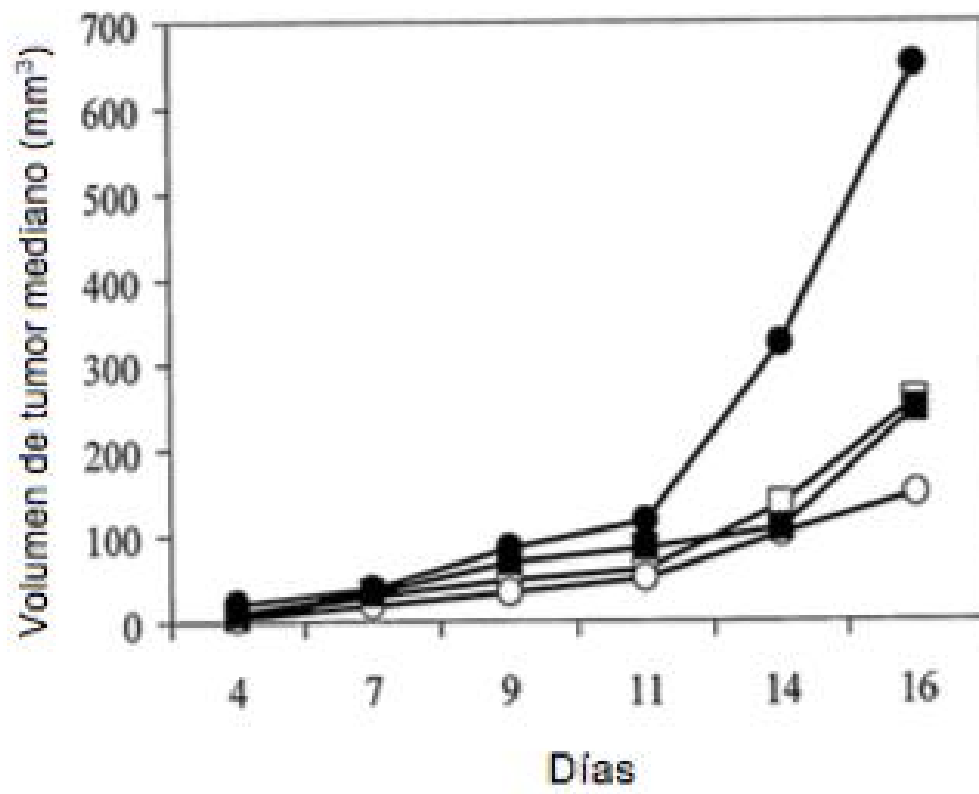


FIGURA 8

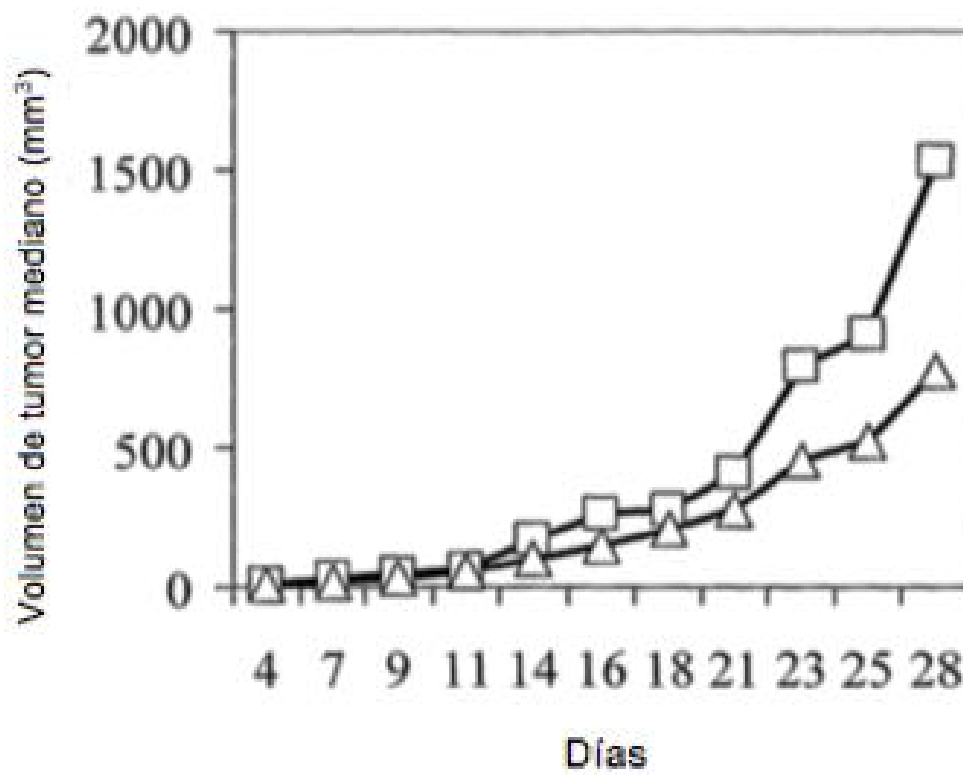


FIGURA 9

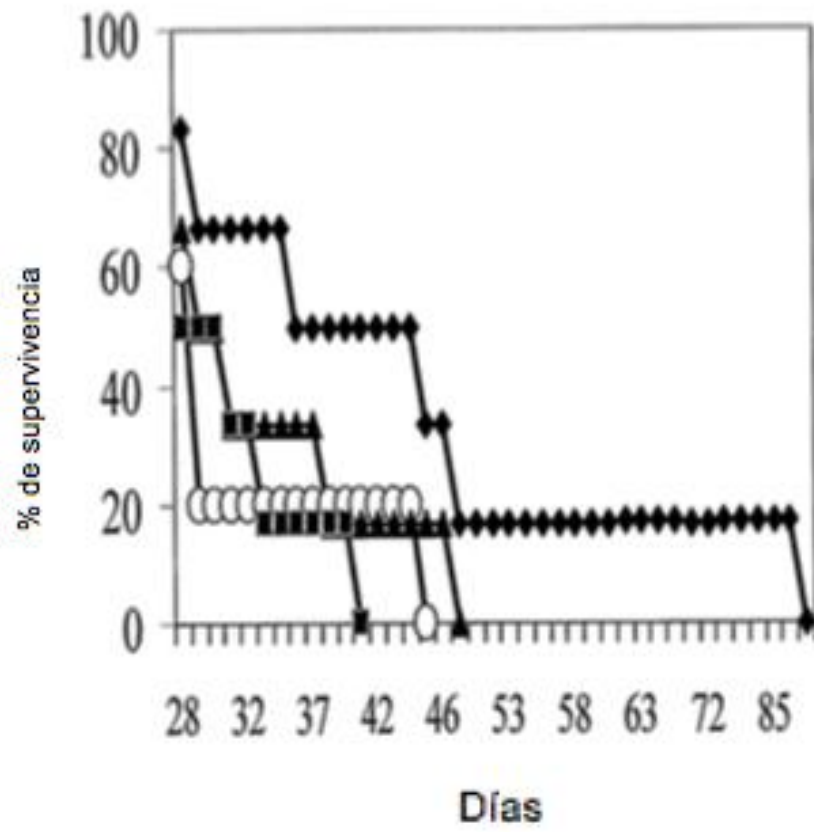


FIGURA 10

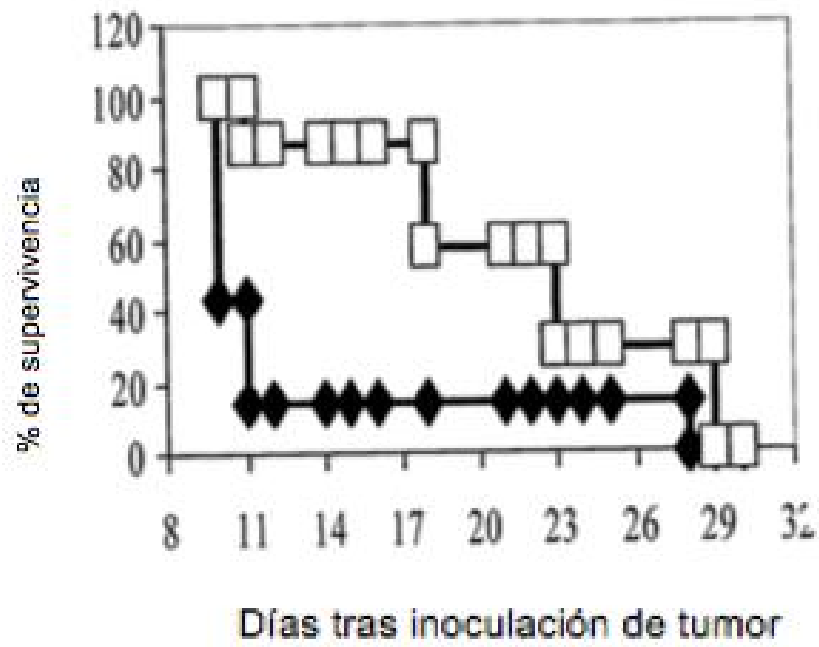


FIGURA 11

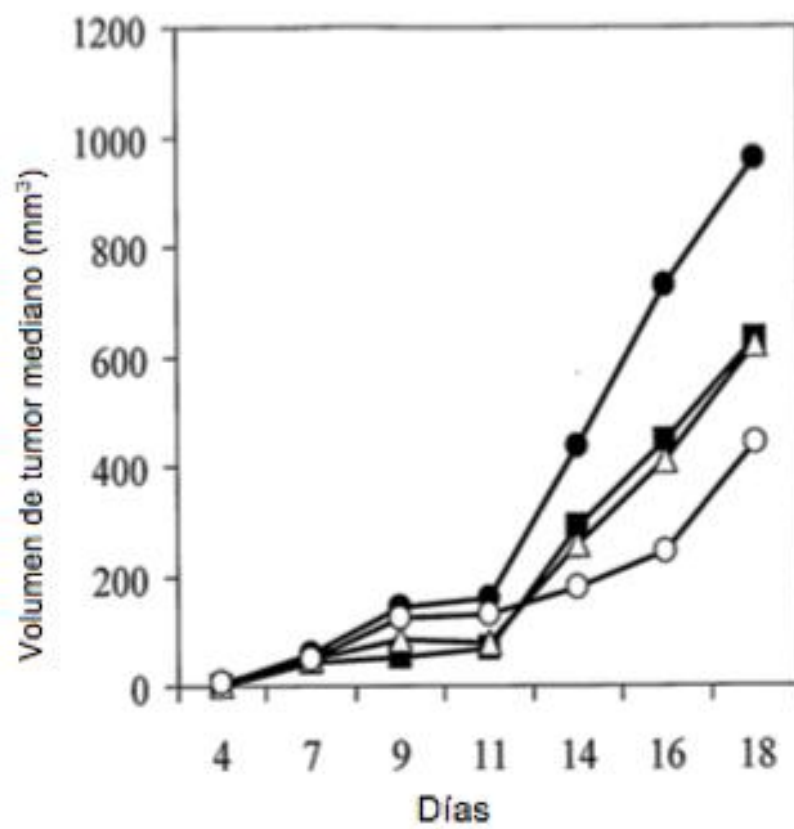


FIGURA 12

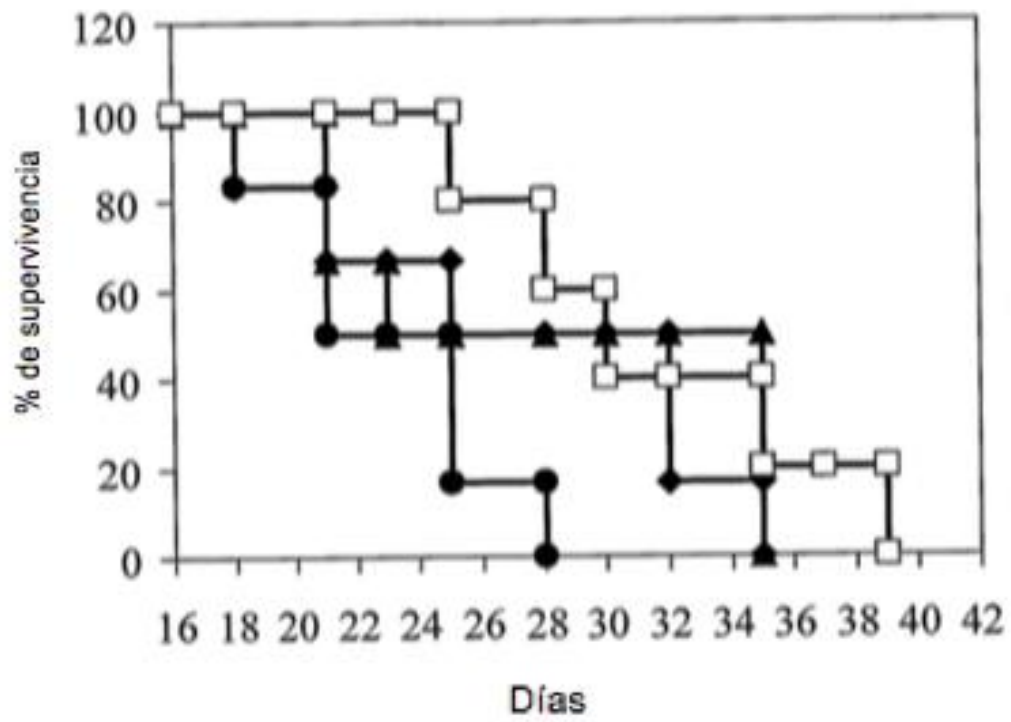


FIGURA 13

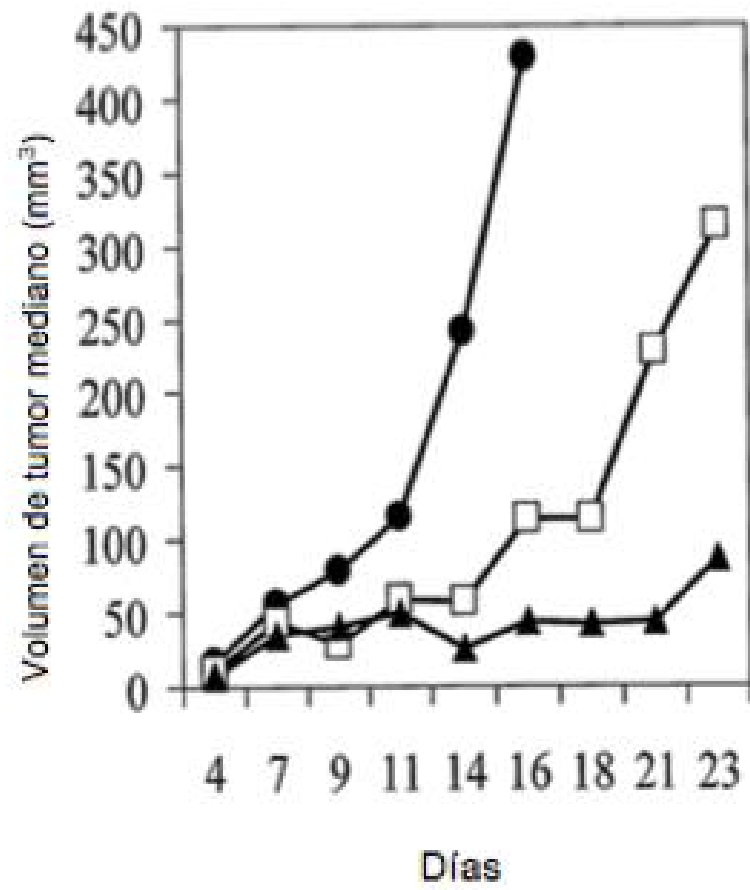


FIGURA 14

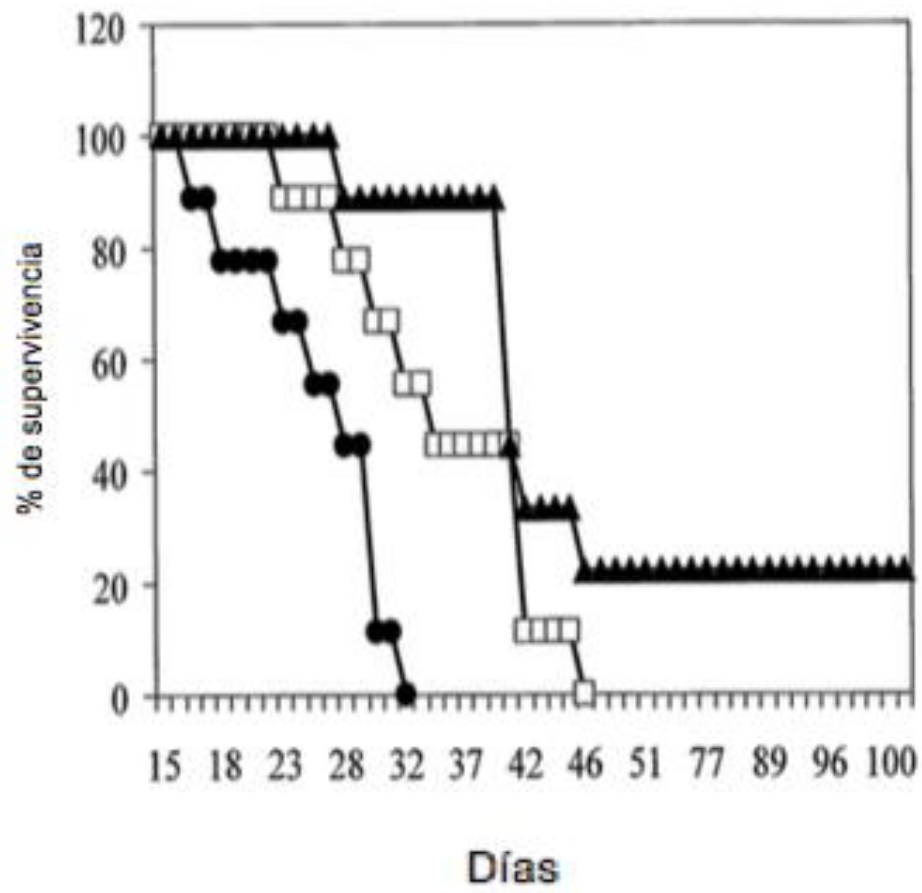


FIGURA 15

FIGURA 16A

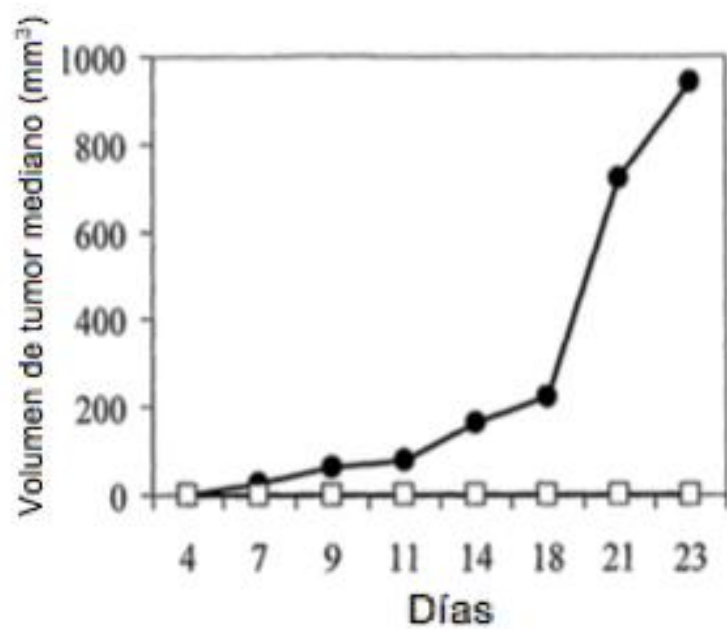


FIGURA 16B

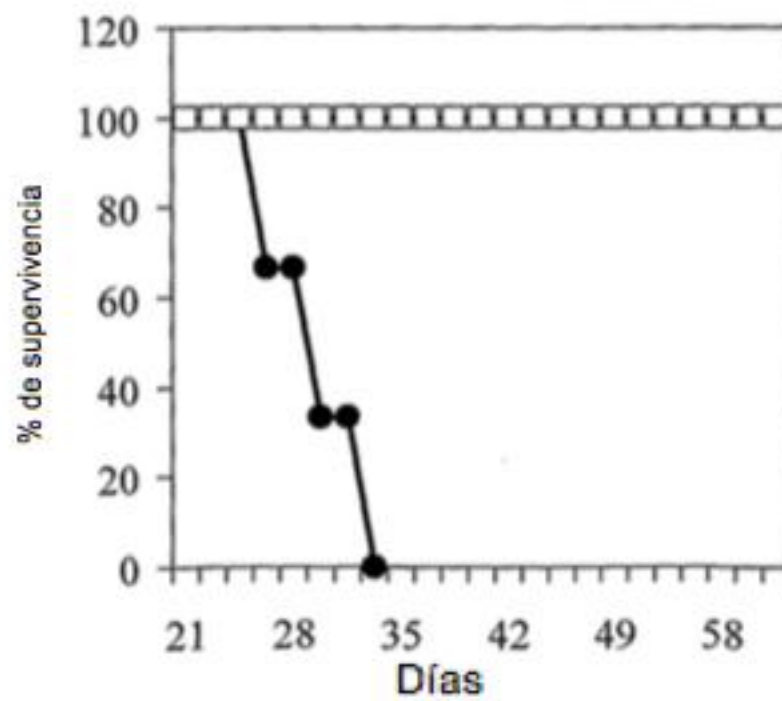


FIGURA 17A

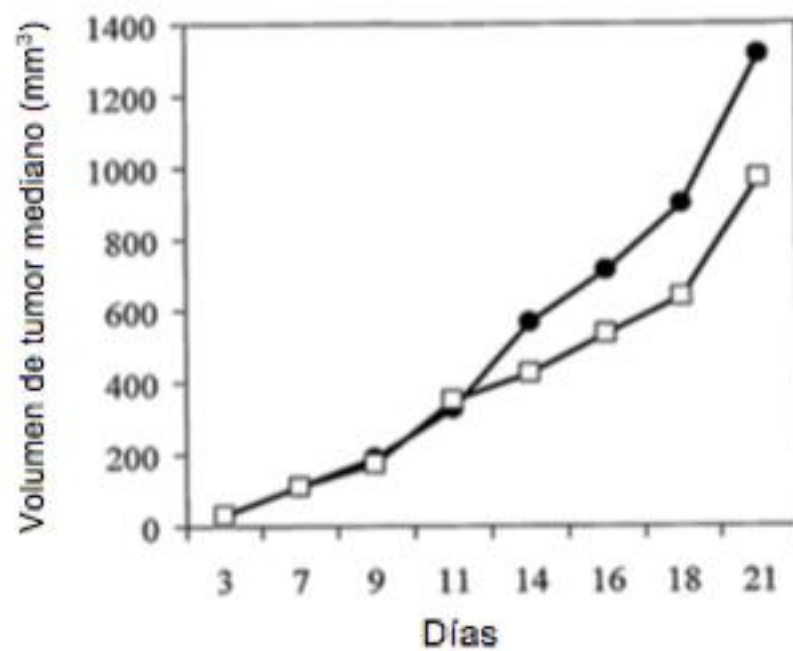
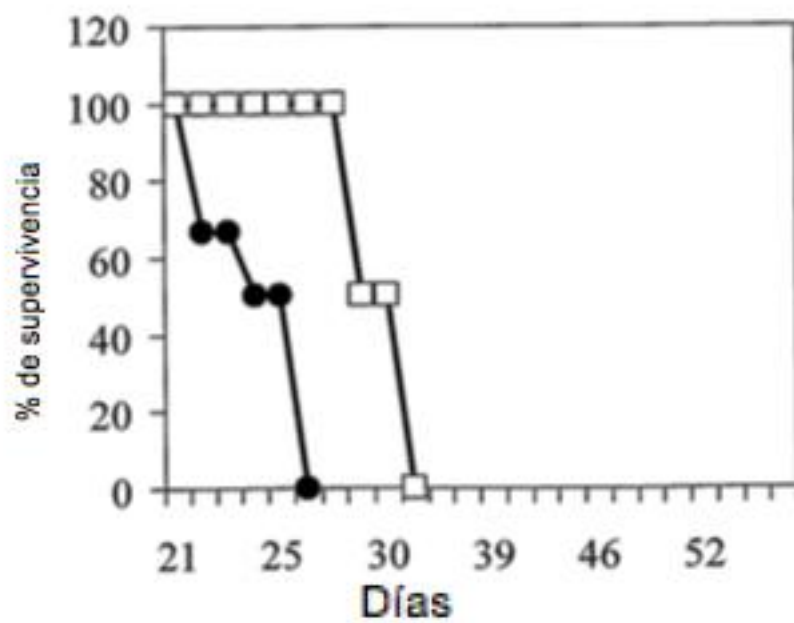


FIGURA 17B



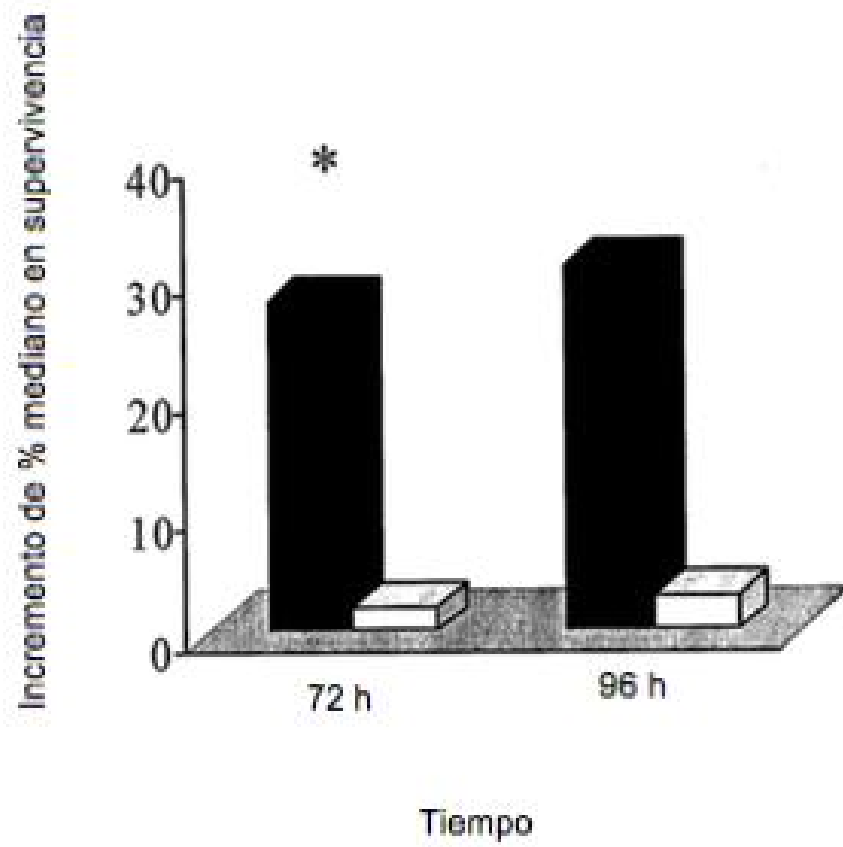


FIGURA 18

CDRs Kabat NO		L1							L2							
SEQ ID NO.		1	2	3	4	5	6	7								
Ratón BATV _k	129	123456789012345678901234567890123456789012345678901234567890														
Humano TEL9V _k	130	QIVLTQSPAIMSAPGKVTITCSARSSVSYMHWFQOKPGTSPKLWIYRTSNLASGVPARFSGSGTSY														
Variantes		E.....SSL...V.DR.....R.SQISN.LN.Y.....KA...L..AA.T.Q....S.....D														
BATR _{kA}	15	EIVLTQSPSSLSASVGDRTVTITCSARS-SVSYMHWFQOKPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGGTD														
BATR _{kB}	16	EIVLTQSPSSLSASVGDRTVTITCSARS-SVSYMHWFQOKPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGGTD														
BATR _{kC}	17	EIVLTQSPSSLSASVGDRTVTITCSARS-SVSYMHWFQOKPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGGTD														
BATR _{kD}	18	EIVLTQSPSSLSASVGDRTVTITCSARS-SVSYMHWFQOKPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGGTS														

CDRs Kabat NO		L3												
SEQ ID NO		8	9	10										
Ratón BATV _k	129	1234567890123456789012345678901234567												
Humano TEL9V _k	130	CLTISRMEAEADAATYYCQQRSSFPPLTFGSGTKLEIK												
Variantes		FT...NSLOP..F.....TN.....G.....												
BATR _{kA}	15	FTLTINSLQPEDFATYYCQQRSSFPPLTFGGGTKLEIK												
BATR _{kB}	16	YTLTINSLQPEDFATYYCQQRSSFPPLTFGGGTKLEIK												
BATR _{kC}	17	YCLTINSLQPEDFATYYCQQRSSFPPLTFGGGTKLEIK												
BATR _{kD}	18	YCLTINSLQPEDFATYYCQQRSSFPPLTFGGGTKLEIK												

FIGURA 19

CDRs Kabat Números		1	2	3	4	5	6	7									
		-----H1=			=====H2=												
Ratón BATV_H (SEQ ID NO: 145)		12345678901234567890123456789012345678901234567890123456															
hslghv 1295 V_H (SEQ ID NO: 146)		QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFITNYGMNWRQAPGKGLKMGWINTDSGESTYAEFEKGRFVFSLETSAN															
		.V.....S.....AS.....S.SSHA.....R....Q...Q.....NT.SP...QG.T...V...D...VS															
Variante SEQ ID NO.																	
BATRH _a 20		QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYSFNRYGMNWRQAPGGQLQMGWINTDSGESTYAEFEKGRFVFSLETSVS															
BATRH _b 21		QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFITNYGMNWRQAPGGQLQMGWINTDSGESTYAEFEKGRFVFSLETSVS															
BATRH _c 22		QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFITNYGMNWRQAPGGQLQMGWINTDSGESTYAEFEKGRFVFSLETSVN															
BATRH _d 23		QIQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFITNYGMNWRQAPGGQLQMGWINTDSGESTYAEFEKGRFVFSLETSVN															
BATRH _e 24		QIQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFITNYGMNWRQAPGGQLKMGWINTDSGESTYAEFEKGRFVFSLETSVN															
CDRs Kabat Números		-----H3=															
		8	9	10	11												
Ratón BATV_H (SEQ ID NO: 145)		789012ABC345678901234567890ABC1234567890123															
hslghv 1295 V_H (SEQ ID NO: 146)		TAYLQINNLLNEDTATYFCVRVGYDAL----	DYWGQGTSLTVSS														
		TS.TA...GM...AKESHSSA LDL.....L.....															
Variante SEQ ID NO.																	
BATRH _a 20		TAYLQITSLTAEDTGMVFCVAKVGYDAL----DYWGQGTSLTVSS															
BATRH _b 21		TAYLQITSLTAEDTGMVFCVAKVGYDAL----DYWGQGTSLTVSS															
BATRH _c 22		TAYLQITSLTAEDTGMVFCVRVGYDAL----DYWGQGTSLTVSS															
BATRH _d 23		TAYLQITSLTAEDTGMVFCVRVGYDAL----DYWGQGTSLTVSS															
BATRH _e 24		TAYLQITSLNAEDTGMVFCVRVGYDAL----DYWGQGTSLTVSS															

FIGURA 20