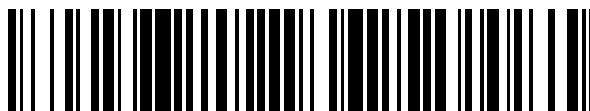


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 664**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/40 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2006** **E 14196972 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017** **EP 2860192**

54 Título: **Generación y caracterización de anticuerpos terapéuticos obtenidos mediante HuCal GOLD completamente humanos específicos de CD38 humano**

30 Prioridad:

12.10.2005 US 725297 P

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

08.02.2018

73 Titular/es:

**MORPHOSYS AG (100.0%)
Semmelweisstrasse 7
82152 Planegg, DE**

72 Inventor/es:

**TESAR, MICHAEL y
JÄGER, UTE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 653 664 T3

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

DESCRIPCIÓN

Generación y caracterización de anticuerpos terapéuticos obtenidos mediante HuCal GOLD completamente humanos específicos de CD38 humano

ANTECEDENTES

- 5 Los anticuerpos específicos anti-CD38 son conocidos en la técnica anterior. Véanse, por ejemplo, los documentos US 2002/164788 y EP 1 174 440.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un anticuerpo específico anti-CD38 humano que comprende:

- 10 (i) una región H-CDR1, H-CDR2 y H-CDR3 descrita en SEQ ID NO: 21, y una región L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 descrita en SEQ ID NO: 51;
- (ii) una cadena pesada variable de SEQ ID NO: 21, y una cadena ligera variable de SEQ ID NO: 51; o
- (iii) una cadena pesada variable codificada por SEQ ID NO: 6, y una cadena ligera variable codificada por SEQ ID NO: 36.

- 15 En el documento EP1174440 se describe el fragmento de cadena sencilla específica de CD38 (scFv) UM16. Sin embargo, en comparación con los anticuerpos descritos en esta memoria, UM16 es incapaz de mediar en la actividad ADCC y/o CDC y difiere además en las propiedades de unión.

- 20 En una realización adicional, la presente descripción se refiere a un anticuerpo aislado o a un fragmento funcional del mismo que es específico de CD38, que comprende (i) una cadena pesada variable descrita en SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105 o 106, o (ii) una cadena pesada variable que tiene al menos una identidad del sesenta por ciento con una cadena pesada variable descrita en SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105 o 106.

- 25 Adicionalmente, la presente descripción se refiere a una región aislada que se une a antígeno que es específica de CD38, que comprende (i) una región L-CDR3 descrita en SEQ ID NO: 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 109 o 110, o (ii) una región L-CDR3 que tiene al menos una identidad del sesenta por ciento con una región L-CDR3 descrita en SEQ ID NO: 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 109 o 110.

- 30 Además, la presente descripción se refiere a un anticuerpo aislado o a un fragmento funcional del mismo, que comprende (i) una cadena ligera variable descrita en SEQ ID NO: 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 109 o 110, o (ii) una cadena ligera variable que tiene al menos una identidad del sesenta por ciento con una cadena ligera variable descrita en SEQ ID NO: 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 109 o 110.

- 35 La presente descripción se refiere además a una cadena pesada variable de una región aislada que se une a antígeno que está codificada por (i) una secuencia de ácido nucleico que comprende SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90 o 91 o (ii) una secuencia de ácido nucleico que se hibrida en condiciones muy restrictivas con la hebra complementaria de SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90 o 91, en donde dicha región que se une a antígeno es específica de CD38.

- 40 La presente descripción también se refiere a una cadena ligera variable de una región aislada que se une a antígeno que está codificada por (i) una secuencia de ácido nucleico que comprende SEQ ID NO: 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 107 o 108, o (ii) una secuencia de ácido nucleico que se hibrida en condiciones muy restrictivas con la hebra complementaria de SEQ ID NO: 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 107 o 108, en donde dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo es específico de CD38.

Además, la presente descripción se refiere a una secuencia aislada de ácido nucleico que codifica una región que se une a antígeno de un anticuerpo humano o de un fragmento funcional del mismo que es específica de CD38.

- 45 Adicionalmente, la descripción se refiere a una secuencia de ácido nucleico que codifica una cadena pesada variable de una región aislada que se une a antígeno, que comprende (i) una secuencia seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90 y 91 o (ii) una secuencia de ácido nucleico que se hibrida en condiciones muy restrictivas con la hebra complementaria de SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90 o 91, en donde dicha región que se une a antígeno es específica de CD38.

- 50 La presente descripción se refiere también a una secuencia de ácido nucleico que codifica una cadena ligera variable de una región aislada que se une a antígeno, que comprende (i) una secuencia seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 107 y 108 o (ii) una secuencia

de ácido nucleico que se hibrida en condiciones muy restrictivas con la hebra complementaria de SEQ ID NO: 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 107 o 108, en donde dicha región que se une a antígeno es específica de CD38.

5 La presente descripción se refiere además a un método para inducir una destrucción específica de células tumorales que expresan CD38, en donde dicha destrucción específica se produce mediante una reticulación de CD38, que comprende la etapa de incubar dichas células en presencia de una cantidad suficiente de un anticuerpo anti-CD38 aislado, humano o humanizado o un fragmento funcional del mismo, en donde dicho anticuerpo anti-CD38 humano o humanizado comprende (i) una secuencia de ácido nucleico que codifica una cadena pesada descrita en SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90 o 91, o (ii) una
10 secuencia de ácido nucleico que se hibrida en condiciones muy restrictivas con la hebra complementaria de SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90 o 91, en donde dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo es específico de CD38.

15 Adicionalmente, la presente descripción se refiere a un método para inducir una destrucción específica de células tumorales que expresan CD38, en donde dicha destrucción específica se produce mediante una reticulación de CD38, que comprende la etapa de incubar dichas células en presencia de una cantidad suficiente de un anticuerpo anti-CD38 aislado, humano o humanizado o un fragmento funcional del mismo, en donde dicho anticuerpo anti-CD38 humano o humanizado comprende (i) una secuencia de ácido nucleico que codifica una cadena ligera descrita en SEQ ID NO: 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 107 o 108, o (ii) una secuencia de ácido nucleico que se hibrida en condiciones muy restrictivas con la hebra complementaria de SEQ ID NO: 31, 32, 33, 34, 35,
20 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 107 o 108, en donde dicho anticuerpo o un fragmento funcional del mismo es específico de CD38.

También, la presente descripción se refiere a un método para inducir una destrucción específica de células tumorales que expresan CD38, en donde dicha destrucción específica se produce mediante una reticulación de CD38, que comprende la etapa de incubar dichas células en presencia de una cantidad suficiente de un anticuerpo anti-CD38 aislado, humano o humanizado o un fragmento funcional del mismo, en donde dicho anticuerpo anti-CD38 humano o humanizado o dicho fragmento funcional del mismo comprende (i) una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada descrita en SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99,
25 100, 101, 102, 103, 104, 105 o 106, o (ii) una cadena pesada variable que tiene al menos una identidad del sesenta por ciento con una cadena pesada variable descrita en SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105 o 106.

También, la presente descripción se refiere a un método para inducir una destrucción específica de células tumorales que expresan CD38, en donde dicha destrucción específica se produce mediante una reticulación de CD38, que comprende la etapa de incubar dichas células en presencia de una cantidad suficiente de un anticuerpo anti-CD38 aislado, humano o humanizado o un fragmento funcional del mismo, en donde dicho anticuerpo anti-CD38 humano o humanizado comprende (i) y/o una secuencia de aminoácidos de la cadena ligera descrita en SEQ ID NO: 46, 47,
35 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 109 o 110, o (ii) una cadena ligera variable que tiene al menos una identidad del sesenta por ciento con una cadena ligera variable descrita en SEQ ID NO: 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 109 o 110.

Además, la presente descripción se refiere a un método para detectar una destrucción específica de células tumorales que expresan CD38, mediante una reticulación de CD38, que comprende las etapas de:

- (i) administrar a un sujeto que lo requiera una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD38 humano o humanizado o un fragmento funcional del mismo, y
- (ii) detectar la actividad destructora específica de dicho anticuerpo anti-CD38 humano o humanizado o dicho fragmento funcional del mismo.

45 Además, la presente descripción se refiere a un método para detectar la presencia de CD38 en un tejido o una célula originaria de cerdo enano, que comprende las etapas de:

- (i) permitir que un anticuerpo anti-CD38 humano o humanizado o un fragmento funcional del mismo entre en contacto con dicho CD38, y
- (ii) detectar la unión específica de dicho anticuerpo anti-CD38 aislado humano o humanizado o un fragmento funcional del mismo con dichas células con CD38 de cerdo enano, en donde dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo también es capaz de unirse específicamente a CD38 de origen humano.

Además, la presente descripción se refiere a un método para detectar CD38 en un eritrocito que expresa CD38, que comprende las etapas de:

- (i) permitir que un anticuerpo anti-CD38 humano o humanizado o un fragmento funcional del mismo entre en
55 contacto con dicho eritrocito que expresa CD38, y

(ii) detectar la unión específica de dicho anticuerpo anti-CD38 humano o humanizado o un fragmento funcional del mismo con dicho eritrocito que expresa CD38, en donde dicho anticuerpo o un fragmento funcional del mismo también es capaz de unirse específicamente a CD38 humano procedente de una célula o tejido que no sean eritrocitos humanos.

- 5 La presente descripción también se refiere a un anticuerpo aislado o a un fragmento funcional del mismo, que comprende (i) una región H-CDR3 descrita en SEQ ID NO: 21 o 22 o (ii) una región H-CDR3 que tiene al menos un sesenta por ciento de identidad con la misma, y que es específica de CD38 humano y CD38 de tití.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- La Figura 1a proporciona secuencias de ácido nucleico de diversas regiones pesadas variables de anticuerpos.
- 10 La Figura 1b proporciona secuencias de aminoácidos de diversas regiones pesadas variables de anticuerpos. Las regiones de las CDRs, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 se indican desde su extremo N-terminal a C-terminal en negrita.
- La Figura 2a proporciona secuencias de ácido nucleico de diversas regiones ligeras variables de anticuerpos. La Figura 2b proporciona secuencias de aminoácidos de diversas regiones ligeras variables de anticuerpos.
- 15 Las regiones de las CDRs, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 se indican desde su extremo N-terminal a C-terminal en negrita.
- La Figura 3 proporciona secuencias de aminoácidos de las regiones pesadas variables de diversas secuencias de genes maestros de anticuerpos HuCAL basadas en secuencias de consenso. Las regiones de las CDRs, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 se indican desde su extremo N-terminal a C-terminal en negrita.
- 20 La Figura 4 proporciona secuencias de aminoácidos de las regiones ligeras variables de diversas secuencias de genes maestros de anticuerpos HuCAL basadas en secuencias de consenso. Las regiones de las CDRs, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 se indican desde su extremo N-terminal a C-terminal en negrita.
- La Figura 5 proporciona la secuencia de aminoácidos de CD38 (número de orden primario de SWISS-PROT P28907).
- 25 La Figura 6 proporciona las secuencias de nucleótidos de las cadenas pesada y ligera de OKT10 quimérico.
- La Figura 7 proporciona la secuencia de ADN de pMORPH[®]_h_IgG1_1 (pb 601-2100) (SEQ ID NO: 74): El vector se basa en los vectores pcDNA3.1+ (Invitrogen). La secuencia de aminoácidos de la secuencia de relleno de VH se indica en negrita, mientras que los marcos de lectura finales de la secuencia líder de VH y el gen de la región constante se reproducen sin negrita. Los sitios de restricción se indican encima de la secuencia. Los sitios de cebado de los cebadores de la secuenciación están subrayados.
- 30 La Figura 8 proporciona la secuencia de ADN del vector de expresión de la cadena ligera kappa de Ig pMORPH[®]_h_Igk_1 (pb 601 a 1400) (SEQ ID NO: 75): El vector se basa en los vectores pcDNA3.1+ (Invitrogen). Las secuencias de aminoácidos de la secuencia de relleno de Vk se indican en negrita, mientras que los marcos de lectura finales de la secuencia líder de Vk y del gen de la región constante se reproducen sin negrita. Los sitios de restricción se indican encima de la secuencia. Los sitios de cebado de los cebadores de la secuenciación están subrayados.
- 35 La Figura 9 proporciona la secuencia de ADN del vector de la cadena ligera lambda de Ig HuCAL pMORPH[®]_h_Igλ_1 (pb 601-1400) (SEQ ID NO: 76): La secuencia de aminoácidos de la secuencia de relleno de Vλ se indica en negrita, mientras que los marcos de lectura finales de la secuencia líder de Vλ y del gen de la región constante se reproducen sin negrita. Los sitios de restricción se indican encima de la secuencia. Los sitios de cebado de los cebadores de la secuenciación están subrayados.
- 40 La Figura 10 proporciona diferentes combinaciones de cadenas pesadas y ligeras en el formato Fab/IgG.
- La Figura 11 proporciona un análisis de la expresión de CD38 de linfocitos y eritrocitos, obtenida por FACS. Las PBMCs y los eritrocitos se aislaron a partir de sangre completa de macaco cangrejero, mono Rhesus y tití mediante centrifugación en gradiente de densidad, seguida de análisis FACS usando anticuerpos anti-Fab de CD38, MOR03087 (A, histogramas de la derecha, flecha blanca) y MOR03088 (B, histogramas de la derecha; flecha blanca). Un anticuerpo Fab irrelevante (A & B, histogramas de la izquierda; flecha negra) se utilizó como control negativo.
- 45 La Figura 12 proporciona un análisis de la expresión de CD38 de los linfocitos y eritrocitos, obtenida mediante FACS. Las PBMCs y los eritrocitos se aislaron a partir de sangre completa de ser humano, macaco cangrejero y tití mediante centrifugación en gradiente de densidad, seguida de análisis FACS usando IgG1 anti-CD38, MOR03087 (histogramas de la derecha; flecha blanca). Un anticuerpo de control irrelevante, IgG1 (A & B, histogramas de la izquierda; flecha negra) se utilizó como control negativo.
- 50

La Figura 13 proporciona una visión comparativa de la reactividad cruzada de los diferentes anticuerpos anti-CD38.

Las Figuras 14(a) y 14(b) describen las regiones CDRs y FRs para ciertos anticuerpos y comparan los aminoácidos entre sí en una posición dada y con las secuencias de consenso correspondientes.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente descripción se basa en el descubrimiento de nuevos anticuerpos y en métodos de utilización de anticuerpos que son específicos o que tienen una afinidad elevada hacia CD38 y pueden proporcionar un beneficio terapéutico a un sujeto. Los anticuerpos, que pueden ser humanos o humanizados, se pueden emplear en muchos contextos, que se describen con más detalle en este documento.

10 Un anticuerpo "humano" o un fragmento funcional de un anticuerpo humano se define en la presente memoria como uno que no es quimérico (por ejemplo, no "humanizado") y que no proviene (ya sea en su totalidad o en parte) de una especie no humana. Un anticuerpo humano o un fragmento funcional de un anticuerpo se pueden obtener a partir de un ser humano o puede ser un anticuerpo humano sintético. Un "anticuerpo humano sintético" se define en esta memoria como un anticuerpo que tiene una secuencia que se obtiene, en su totalidad o en parte, *in silico* a partir de secuencias sintéticas que se basan en el análisis de secuencias de anticuerpos humanos conocidas. El diseño *in silico* de una secuencia de anticuerpo humano o de un fragmento del mismo se puede lograr, por ejemplo, mediante el análisis de una base de datos de secuencias de anticuerpos humanos o de fragmentos de anticuerpos y creando una secuencia de polipéptido utilizando los datos obtenidos a partir de la misma. Otro ejemplo de un anticuerpo humano o de un fragmento funcional de un anticuerpo, es uno que está codificado por un ácido nucleico aislado a partir de una genoteca de secuencias de anticuerpos de origen humano (es decir, una genoteca de este tipo se basa en anticuerpos tomados a partir de una fuente natural humana).

Un "anticuerpo humanizado" o un fragmento funcional de un anticuerpo humanizado se define en este documento como uno que (i) se obtiene a partir de una fuente no humana (por ejemplo, un ratón transgénico que es portador de un sistema inmune heterólogo), cuyo anticuerpo se basa en una secuencia de la línea germinal humana; o (ii) es quimérico, en donde el dominio variable se obtiene a partir de un origen no humano y el dominio constante se obtiene a partir de un origen humano o (iii) está injertado con CDRs, en donde las CDRs del dominio variable son de origen no humano, mientras que uno o varios marcos estructurales del dominio variable son de origen humano y el dominio constante (si existe) es de origen humano.

Tal como se usa en el presente documento, un anticuerpo "se une específicamente a", es "específico de/para" o "reconoce específicamente" un antígeno (en esta memoria, CD38), si tal anticuerpo es capaz de discriminar entre tal antígeno y uno o varios antígenos de referencia, ya que la especificidad de la unión no es una propiedad absoluta, sino relativa. En su forma más general (y cuando no se menciona ninguna referencia definida), "unión específica" se refiere a la capacidad del anticuerpo para discriminar entre el antígeno de interés y un antígeno no relacionado, tal y como se determina, por ejemplo, de acuerdo con una de los métodos siguientes. Tales métodos comprenden las transferencias Western, pruebas de ELISA, RIA, ECL, IRMA, FACS, IHC y detecciones de péptidos. Por ejemplo, se puede llevar a cabo un ensayo ELISA estándar. La puntuación se puede realizar mediante un desarrollo de color convencional (por ejemplo, anticuerpo secundario con peróxido de rábano picante y tetrametil bencidina con peróxido de hidrógeno). La reacción en algunos pocillos se puntúa por la densidad óptica, por ejemplo, a 450 nm. Un ruido de fondo típico (= reacción negativa) puede ser una DO de 0,1; una reacción típica positiva puede ser una DO de 1. Esto significa que la diferencia entre positiva/negativa puede ser de más de un múltiplo de 10. Normalmente, la determinación de la especificidad de la unión se lleva a cabo no con el empleo de un solo antígeno de referencia, sino un conjunto de aproximadamente tres a cinco antígenos no relacionados, tales como leche en polvo, BSA, transferrina o similares. Es posible que un anticuerpo sea "específico de" o "específico para" un antígeno de 2 o más células/tejidos y/o 2 o más especies, con la condición de que el anticuerpo cumpla con los criterios de unión para cada uno de tales células/tejidos y especies, por ejemplo, Por consiguiente, un anticuerpo se puede unir específicamente al antígeno diana CD38 sobre diversos tipos de células y/o tejidos, por ejemplo, eritrocitos, linfocitos aislados de sangre periférica, bazo o ganglios linfáticos. Además, un anticuerpo puede ser específico tanto de CD38 de una especie como de CD38 de otra especie.

"Unión específica" también se puede referir a la capacidad de un anticuerpo para discriminar entre el antígeno diana y uno o varios antígenos relacionados más estrechamente, que se utilizan como puntos de referencia, por ejemplo, entre CD38 y CD157. Además, una "unión específica" se puede referir a la capacidad de un anticuerpo para discriminar entre diferentes partes de su antígeno diana, por ejemplo, diferentes dominios o regiones de CD38, tales como epítomos en la región N-terminal o C-terminal de CD38, o entre uno o varios residuos de aminoácidos clave o tramos de residuos de aminoácidos de CD38.

Además, tal y como se usa en este documento, una "inmunoglobulina" (Ig) se define en esta memoria como una proteína que pertenece a la clase IgG, IgM, IgE, IgA o IgD (o cualquier subclase de las mismas), e incluye todos los anticuerpos conocidos convencionalmente y fragmentos funcionales de los mismos. Un "fragmento funcional" de un anticuerpo/inmunoglobulina se define en esta memoria como un fragmento de un anticuerpo/inmunoglobulina (por ejemplo, una región variable de una IgG) que conserva la región que se une a antígeno. Una "región que se une a

antígeno" de un anticuerpo, normalmente se encuentra en una o varias regiones hipervariables de un anticuerpo, es decir, las regiones CDR-1, CDR-2 y/o CDR-3; sin embargo, las regiones variables de "marco estructural" también pueden desempeñar un papel importante en la unión al antígeno, tal como proporcionando una estructura de soporte para las CDRs. Preferiblemente, la "región que se une a antígeno" comprende al menos los residuos de aminoácidos 4 a 103 de la cadena ligera variable (VL) y de 5 a 109 de la cadena pesada variable (VH), más preferiblemente los residuos de aminoácidos 3 a 107 de VL y 4 a 111 de VH, y particularmente preferidas son las cadenas VL y VH completas (posiciones de aminoácidos 1 a 109 de VL y 1 a 113 de VH; numeración de acuerdo con el documento WO 97/08320). Una clase preferida de inmunoglobulinas para uso en la presente invención es IgG. "Fragmentos funcionales" de la descripción incluyen el dominio de un fragmento F(ab')₂, un fragmento Fab y scFv. El F(ab')₂ o Fab se pueden diseñar para minimizar o eliminar completamente las interacciones disulfuro intermoleculares que se producen entre los dominios C_{H1} y C_L.

La expresión "ligando parental" tal como se utiliza en conexión con la presente descripción, indica cualquier ligando que no se haya sometido al proceso de optimización. Un proceso de optimización se describe en otra parte en la presente memoria descriptiva.

El término "ligando" tal como se utiliza en conexión con la presente descripción, se puede usar de una manera sinónima al término "inmunoglobulina" o "anticuerpo".

Un anticuerpo para uso en la invención se puede obtener a partir de una genoteca de anticuerpos recombinantes que se basa en secuencias de aminoácidos que han sido diseñadas *en silico* y están codificadas por ácidos nucleicos que se han creado sintéticamente. Un diseño *in silico* de una secuencia de anticuerpo se consigue, por ejemplo, mediante el análisis de una base de datos de secuencias humanas y creando una secuencia de polipéptido utilizando los datos obtenidos a partir de la misma. Los métodos para diseñar y obtener secuencias creadas *in silico* se describen, por ejemplo, en Knappik et al., J. Mol. Biol. (2000) 296:57; Krebs et al., J. Immunol. Methods. (2001) 254:67; y el documento de Patente de EE.UU. n° 6.300.064 concedida a Knappik et al.

Anticuerpos para uso en la invención

A lo largo de este documento, se hace referencia a los siguientes anticuerpos representativos para uso en la descripción de este documento: "n° de anticuerpo" o "LACS" o "MOR" 3076 o 03076, 3078 o 03078, 3081 o 03081, 3085 o 03085, 3086 o 03086, 3087 o 03087, 3088 o 03088, 3089 o 03089, 3101 o 03101, 3102 o 03102, 3127 o 03127, 3128 o 03128, 3129 o 03129, 3130 o 03130, 3131 o 03131, 6183 o 06183, 6184 o 06184, 6185 o 06185, 6186 o 06186, 6187 o 06187, 6188 o 06188, 6189 o 06189, 6190 o 06190, 6192 o 06192, 6195 o 06195, 6197 o 06197, 6200 o 06200, 6201 o 06201, 6204 o 06204, 6214 o 06214, 6278 o 06278, 6279 o 06279. LAC 3076 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 1 (ADN)/SEQ ID NO: 16 (proteína) y una región ligera variable que se corresponde con SEQ ID NO: 31 (ADN)/SEQ ID NO: 46 (proteína). LAC 3078 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 2 (ADN)/SEQ ID NO: 17 (proteína) y una región ligera variable que se corresponde con SEQ ID NO: 32 (ADN)/SEQ ID NO: 47 (proteína). LAC 3081 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 3 (ADN)/SEQ ID NO: 18 (proteína) y una región ligera variable que se corresponde con SEQ ID NO: 33 (ADN)/SEQ ID NO: 48 (proteína). LAC 3085 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 4 (ADN)/SEQ ID NO: 19 (proteína) y una región ligera variable que se corresponde con SEQ ID NO: 34 (ADN)/SEQ ID NO: 49 (proteína). LAC 3086 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 5 (ADN)/SEQ ID NO: 20 (proteína) y una región ligera variable que se corresponde con SEQ ID NO: 35 (ADN)/SEQ ID NO: 50 (proteína). LAC 3087 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 6 (ADN)/SEQ ID NO: 21 (proteína) y una región ligera variable que se corresponde con SEQ ID NO: 36 (ADN)/SEQ ID NO: 51 (proteína). LAC 3088 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 7 (ADN)/SEQ ID NO: 22 (proteína) y una región ligera variable que se corresponde con SEQ ID NO: 37 (ADN)/SEQ ID NO: 52 (proteína). LAC 3089 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 8 (ADN)/SEQ ID NO: 23 (proteína) y una región ligera variable que se corresponde con SEQ ID NO: 38 (ADN)/SEQ ID NO: 53 (proteína). LAC 3101 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 9 (ADN)/SEQ ID NO: 24 (proteína) y una región ligera variable que se corresponde con SEQ ID NO: 39 (ADN)/SEQ ID NO: 54 (proteína). LAC 3102 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 10 (ADN)/SEQ ID NO: 25 (proteína) y una región ligera variable que se corresponde con SEQ ID NO: 40 (ADN)/SEQ ID NO: 55 (proteína). LAC 3127 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 11 (ADN)/SEQ ID NO: 26 (proteína) y una región ligera variable que se corresponde con SEQ ID NO: 41 (ADN)/SEQ ID NO: 56 (proteína). LAC 3128 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 12 (ADN)/SEQ ID NO: 27 (proteína) y una región ligera variable que se corresponde con SEQ ID NO: 42 (ADN)/SEQ ID NO: 57 (proteína). LAC 3129 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 13 (ADN)/SEQ ID NO: 28 (proteína) y una región ligera variable que se corresponde con SEQ ID NO: 43 (ADN)/SEQ ID NO: 58 (proteína). LAC 3130 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 14 (ADN)/SEQ ID NO: 29 (proteína) y una región ligera variable que se corresponde con SEQ ID NO: 44 (ADN)/SEQ ID NO: 59 (proteína). LAC 3131 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 15 (ADN)/SEQ ID NO: 30 (proteína) y una región ligera variable que se corresponde con SEQ ID NO:

- 45 (ADN)/SEQ ID NO: 60 (proteína). Además, los clones optimizados, que se obtuvieron a partir de los ligandos parentales MOR03087 y MOR03088, comprenden los siguientes: MOR06183 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 77 (ADN)/SEQ ID NO: 92 (proteína). MOR06184 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 78 (ADN)/SEQ ID NO: 93 (proteína). MOR06185 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 79 (ADN)/SEQ ID NO: 94 (proteína). MOR06186 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 80 (ADN)/SEQ ID NO: 95 (proteína). MOR06187 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 81 (ADN)/SEQ ID NO: 96 (proteína). MOR06188 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 82 (ADN)/SEQ ID NO: 97. MOR06189 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 83 (ADN)/SEQ ID NO: 98 (proteína). MOR06190 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 84 (ADN)/SEQ ID NO: 99 (proteína). MOR06192 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 85 (ADN)/SEQ ID NO: 100 (proteína). MOR06195 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 86 (ADN)/SEQ ID NO: 101 (proteína). MOR06197 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 87 (ADN)/SEQ ID NO: 102 (proteína). MOR06200 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 88 (ADN)/SEQ ID NO: 103 (proteína). MOR06201 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 89 (ADN)/SEQ ID NO: 104 (proteína). MOR 06204 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 90 (ADN)/SEQ ID NO: 105 (proteína). MOR06214 representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable que se corresponde con SEQ ID NO: 91 (ADN)/SEQ ID NO: 106 (proteína). MOR06278 representa un anticuerpo que tiene una región ligera variable que se corresponde con SEQ ID NO: 107 (ADN)/SEQ ID NO: 109 (proteína). MOR 06279 representa un anticuerpo que tiene una región ligera variable que se corresponde con SEQ ID NO: 108 (ADN)/SEQ ID NO: 110 (proteína).
- 25 Los anticuerpos de la presente descripción se caracterizaron en formato Fab y/o IgG, y comprenden varias combinaciones de las cadenas ligeras y pesadas de ligandos optimizados y parentales. La Figura 10 muestra varias combinaciones no limitantes que se pueden utilizar en conexión con la presente descripción.
- En un aspecto, la presente descripción proporciona métodos para usar anticuerpos que tienen una región que se une a antígeno que se puede unir específicamente o que tiene una afinidad elevada hacia una o varias regiones de CD38, cuya secuencia de aminoácidos se describe en SEQ ID NO: 71. Un anticuerpo se dice que tiene una "afinidad elevada" hacia un antígeno, si la medición de la afinidad es de al menos 100 nM (afinidad monovalente del fragmento Fab). Un anticuerpo o una región que se une a antígeno para uso en la presente invención, preferiblemente se puede unir a CD38 con una afinidad de menos de aproximadamente de 600 nM. Preferiblemente, el anticuerpo o la región que se une a antígeno para uso en la presente invención, se puede unir a CD38 con una afinidad de aproximadamente menos de 100 nM, más preferiblemente menos de aproximadamente 60 nM y aún más preferiblemente, menos de aproximadamente 30 nM. Se prefiere adicionalmente el uso de anticuerpos que se unen a CD38 con una afinidad de menos de aproximadamente 10 nM, y más preferiblemente menos de aproximadamente 3 nM. Por ejemplo, la afinidad de un anticuerpo para uso en la invención contra CD38, puede ser de aproximadamente 10,0 nM o 2,4 nM (afinidad monovalente del fragmento Fab).
- 40 La Tabla 1 proporciona un resumen de las afinidades de anticuerpos representativos, tal y como se determinan mediante resonancia de plasmón superficial (Biacore) y análisis FACS de Scatchard:

Tabla 1: Afinidades de los anticuerpos

Anticuerpo (Fab o IgG1)	K _D de BIACORE (Fab) [nM] ^a	K _D de FACS Scatchard (IgG1) ^b [nM]
MOR03076	440/596	n.d.
MOR03078	n.d.	n.d.
MOR03081	416/450	2,5
MOR03085	122	10
MOR03086	30	n.d.
MOR03087	17/38	5
MOR03088	95	n.d.
MOR03089	340	n.d.
MOR03101	314	n.d.
MOR03102	64	5
MOR03127	168 (54) ^c	n.d.

Anticuerpo (Fab o IgG1)	K _D de BIACORE (Fab) [nM] ^a	K _D de FACS Scatchard (IgG1) ^b [nM]
MOR03128	117/84 ^d	n.d.
MOR03129	43	n.d.
MOR03130	n.d.	n.d.
MOR03131	451	n.d.
OKT10 quimérico	n.d.	8,28

^a: Formato Fab; análisis sobre los aa 45-300 de la proteína fusión CD38-Fc humana
^b: formato IgG1; análisis con células Raji
^c: desviación estándar (n = 3)
^d: desviación estándar (n = 4)

5 Haciendo referencia a la Tabla 1, la afinidad de los LACs se midió mediante resonancia de plasmón superficial (Biacore) sobre una proteína de fusión CD38-Fc humana y mediante un procedimiento de citometría de flujo que utilizaba una línea celular Raji humana que expresaba CD38. Los estudios de Biacore se realizaron sobre un antígeno inmovilizado directamente (proteína de fusión CD38-Fc). El formato Fab de los LACs muestra un intervalo de afinidad monovalente entre aproximadamente 30 y 596 nM sobre la proteína de fusión CD38-Fc inmovilizada.

El formato IgG1 se utilizaba para la determinación de la afinidad basada en células (FACS Scatchard). La columna derecha de la Tabla 1 indica la fuerza de la unión de los LACs en este formato.

10 Otra característica preferida de los anticuerpos preferidos para uso en la presente descripción, es su especificidad para un área dentro de la región N-terminal de CD38. Por ejemplo, los LACs de la presente descripción se pueden unir específicamente a la región N-terminal de CD38.

15 Los anticuerpos optimizados de la presente descripción se caracterizaron adicionalmente como se muestra en las Tablas 2 y 3. Se proporcionan resúmenes de las afinidades, tal y como se determinaron por resonancia de plasmón superficial (Biacore) y análisis FACS Scatchard. Además, los estudios de la unión con FACS a eritrocitos humanos y de la unión con ELISA a la proteína de fusión CD38-Fc, también se han determinado. Las caracterizaciones muestran que varios ligandos optimizados muestran una unión reducida a los eritrocitos humanos y una señal mayor en ELISA que en comparación con el clon parental. Además, los derivados de MOR03088 tienen una afinidad mejorada como se muestra por FACS Scatchards y las determinaciones de la afinidad.

Tabla 2: Resumen de las caracterizaciones de los clones madurados por afinidad:

Nº de MOR	Optimización	Afinidades		Scatchards [CE ₅₀ S]		Anál. FACS	Eficacia	ELISA
		KDs (Biacore) ^a [nM]	KDs (BioVeris) ^a [pM]	RPMI8226 ^a [nM]	OPM2 ^b [nM]			
03087	Parental	5,68	48,77	5,37	17,4*/5,7	= MOR03087	+	100
6183	H-CDR2	13,47	25,98	28,06	8,91	< MOR03087	+	106
6184	H-CDR2	9,68	66,22	4,01	10,58	~ MOR03087	n.d.	150
6185	H-CDR2	4,39	13,69	7,30	11,50	< MOR03087	+	142
6186	H-CDR2	4,62	5,09	6,47	15,57	< MOR03087	n.d.	117
6187	H-CDR2	12,46	45,38	16,85	9,37	~ MOR03087	n.d.	145
6188	H-CDR2	3,96	59,32	22,71	20,15	< MOR03087	n.d.	140
6189	H-CDR2	4,95	24,69	9,41	n.e.	~ MOR03087	n.d.	126
6190	H-CDR2	15,65	48,85	11,66	n.e.	< MOR03087	n.d.	125
6192	H-CDR2	5,01	74,73	7,07	n.e.	~ MOR03087	n.d.	111
6195	H-CDR2	4,52	55,73	5,60	n.e.	~ MOR03087	n.d.	155
6197	H-CDR2	4,81	12,74	6,92	n.e.	< MOR03087	n.d.	138
6200	H-CDR2	7,92	59,91	5,02	7,15	> MOR03087	n.d.	144
6201	H-CDR2	6,81	18,59	9,00	n.e.	~ MOR03087	n.d.	137
03088	Parental	41,40	2149,92	24,6*	15,3*	sin unión	+	18
6204	H-CDR2	22,72	58,51	6,36	n.e.	< MOR03087	n.d.	56
6214	H-CDR2	5,26	93,65	5,32	n.e.	< MOR03087	n.d.	109
6347	L-CDR3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6348	L-CDR3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

^a: Formato Fab
^b: Formato IgG
^c: Células efectoras humanas y células RPMI8226 diana (relación E:T = 30:1)
+ : Destrucción de células RPMI8226 en ADCC
n.d.: no determinado
* : experimento diferente

Tabla 3: CE₅₀ en FACS-Scatchard, ADCC y CDC

Caracterizaciones AcMos anti-CD38:	FACS-Scatchard			ADCC	CDC
	RPMI8226 CE ₅₀ [nM] ^a	CCRF-CEM CE ₅₀ [nM] ^a	OPM2 CE ₅₀ [nM] ^b	RPMI8226 CE ₅₀ [nM] ^b	CHO CE ₅₀ [nM] ^a
MOR03087	6.3	14.7	17.54	0.14	3.4
MOR03088	24.6	25.5	2.6	n.e.	n.e.
MOR03080	1.8	2.6	1.9	0.13	1.9

^a: medición simple

^b: media de 2 mediciones

El tipo de epítipo al que se une un anticuerpo para uso en la presente descripción puede ser lineal (es decir, un tramo consecutivo de aminoácidos) o conformacional (es decir, múltiples tramos de aminoácidos). Con el fin de determinar si el epítipo de un anticuerpo particular es lineal o conformacional, el trabajador experto puede analizar la unión de los anticuerpos a péptidos solapantes (por ejemplo, péptidos de 13 meros con un solapamiento de 11 aminoácidos) que incluye diferentes dominios de CD38. Los LACs pueden reconocer epítipos discontinuos o lineales en la región N-terminal de CD38. En combinación con los conocimientos proporcionados en el presente documento, el trabajador experto en la técnica sabrá cómo utilizar uno o varios epítipos aislados de CD38 para la generación de anticuerpos que tienen una región que se une a antígeno que es específica de dichos epítipos (por ejemplo, empleando péptidos sintéticos de epítipos de CD38 o células que expresan epítipos de CD38).

Un anticuerpo para uso en la presente descripción tiene preferentemente una reactividad cruzada con respecto a especies, con los seres humanos y al menos otra especie no humana. Las especies no humanas pueden ser primates no humanos, por ejemplo, mono Rhesus, babuino y/o macaco cangrejero. Otras especies no humanas pueden ser cerdo enano, conejo, ratón, rata y/o hámster. Un anticuerpo que tiene reactividad cruzada con al menos otra especie además del ser humano, puede proporcionar una mayor flexibilidad y ventajas sobre los anticuerpos anti-CD38 conocidos, con el fin de llevar a cabo estudios *in vivo* en múltiples especies con el mismo anticuerpo. Un anticuerpo que tiene reactividad cruzada con el cerdo enano y/o el conejo, por ejemplo, puede ser un candidato para estudios de toxicología y seguridad.

Preferiblemente, un anticuerpo para uso en la presente descripción, no solo es capaz de unirse a CD38, sino que también es capaz de mediar en la destrucción de una célula que expresa CD38. Más específicamente, un anticuerpo para uso en la invención puede mediar su efecto terapéutico mediante el agotamiento de células positivas para CD38 (por ejemplo, células malignas) a través de funciones efectoras del anticuerpo. Estas funciones incluyen la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

Sin embargo, la expresión de CD38 no solo se encuentra en células inmunes dentro del linaje mieloide (por ejemplo, monocitos, granulocitos) y el linaje linfóide (por ejemplo, linfocitos B y T activados; células plasmáticas), sino también en las respectivas células precursoras. Puesto que es importante que esas células no se vean afectadas por una destrucción mediada por anticuerpos de las células malignas, los anticuerpos de la presente invención son preferiblemente no citotóxicos para las células precursoras.

Además de sus actividades catalíticas como ciclasa e hidrolasa de ADP cíclico-ribosa, CD38 tiene la capacidad de transducir señales de relevancia biológica (Hoshino *et al.*, 1997; Ausiello *et al.*, 2000). Esas funciones se pueden inducir *in vivo*, por ejemplo, mediante interacciones receptor-ligando o por reticulación con anticuerpos anti-CD38 agonistas, lo que conduce, por ejemplo, a una movilización del calcio, proliferación de linfocitos y liberación de citocinas. Preferiblemente, los anticuerpos de la presente descripción son anticuerpos no agonistas.

35 Variantes de péptidos

La presente descripción también comprende el uso de variantes de estos polipéptidos. Haciendo referencia a la presente descripción y a tecnologías y referencias disponibles convencionalmente, el trabajador experto será capaz de preparar, someter a ensayo y utilizar variantes funcionales de los anticuerpos descritos en el presente documento, al tiempo que reconocerá que las variantes que tienen la capacidad de mediar en la destrucción de una célula diana CD38+, están dentro del alcance de la presente descripción. Tal y como se usa en este contexto, "capacidad para mediar en la destrucción de una célula diana CD38+" significa una característica funcional atribuida a un anticuerpo anti-CD38 para uso en la descripción. La capacidad para mediar en la destrucción de una célula diana CD38+, por lo tanto, incluye la capacidad para mediar en la destrucción de una célula diana CD38+, por ejemplo, mediante ADCC y/o CDC, o mediante estructuras artificiales de toxinas conjugadas con un anticuerpo para uso en la descripción.

Una variante puede incluir, por ejemplo, un anticuerpo que tiene al menos una región determinante de complementa-

riedad (CDR) alterada (hipervariable) y/o un dominio/posición de marco estructural (FR) (variable), con relación a una secuencia peptídica descrita en esta memoria. Para ilustrar mejor este concepto, a continuación sigue una breve descripción de la estructura de un anticuerpo.

5 Un anticuerpo se compone de dos cadenas peptídicas, conteniendo cada una un dominio constante (cadena ligera) o tres dominios constantes (cadena pesada) y una región variable (VL, VH), estando compuesta esta última en cada caso de cuatro regiones FRs y tres CDRs intercaladas. El sitio de unión a antígeno está formado por una o varias CDRs, sin embargo, las regiones FRs proporcionan el marco estructural para las CDRs y, por tanto, desempeñan un papel importante en la unión al antígeno. Mediante la alteración de uno o varios residuos de aminoácidos en una
10 región CDR o FR, el trabajador experto puede generar de forma rutinaria secuencias mutadas o diversificadas de anticuerpos, que se pueden escrutar frente a un antígeno, para buscar propiedades nuevas o mejoradas, por ejemplo.

Las Figuras 14a (VH) y 14b (VL) describen las regiones CDRs y FRs para ciertos anticuerpos y comparan los aminoácidos en una posición dada entre sí y con las secuencias de consenso o de "genes maestros" correspondientes (como se describe en el documento de Patente de EE.UU. nº 6.300.064).

15 El trabajador experto será capaz de diseñar variantes de péptidos. Se prefiere que las variantes se construyan cambiando aminoácidos dentro de una o varias regiones CDRs; una variante también puede tener una o varias regiones de marco estructural alteradas. Las alteraciones se pueden realizar también en las regiones de marco estructural. Por ejemplo, un dominio peptídico de FR se podría alterar cuando hay una desviación en un residuo, en comparación con una secuencia de la línea germinal.

20 Además, las variantes se pueden obtener mediante el uso de un LAC como punto de partida para la optimización mediante la diversificación de uno o varios residuos de aminoácidos en el LAC, preferiblemente residuos de aminoácidos en una o varias CDRs, y mediante el escrutinio de la colección resultante de variantes de anticuerpos para variantes con propiedades mejoradas. Se prefiere particularmente la diversificación de uno o varios residuos de aminoácidos en CDR-3 de VL, CDR-3 de VH, CDR-1 de VL y/o CDR-2 de VH. La diversificación se puede realizar
25 mediante la síntesis de una colección de moléculas de ADN utilizando la tecnología de mutagénesis de trinucleótidos (TRIM) (Virnekäs, B., Ge, L., Plückthun, A., Schneider, K.C., Wellnhofer, G. y Moroney S.E. (1994) Trinucleotide phosphoramidites: ideal reagents for the synthesis of mixed oligonucleotides for random mutagenesis. Nucl. Acids Res. 22, 5600).

Variantes de aminoácidos conservadoras

30 Las variantes de polipéptidos se pueden preparar de modo que conserven la estructura molecular general de una secuencia peptídica de anticuerpo descrita en el presente documento. Dadas las propiedades de los aminoácidos individuales, algunas sustituciones racionales serán reconocidas por el experto en la técnica. Las sustituciones de aminoácidos, es decir, las "sustituciones conservadoras", se pueden realizar, por ejemplo, basándose en la similitud de la polaridad, la carga, la solubilidad, la hidrofobicidad, la hidrofiliidad y/o la naturaleza anfipática de los residuos
35 implicados.

Por ejemplo, (a) los aminoácidos no polares (hidrófobos) incluyen alanina, leucina, isoleucina, valina, prolina, fenilalanina, triptófano y metionina; (b) los aminoácidos neutros polares incluyen glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina y glutamina; (c) los aminoácidos cargados positivamente (básicos) incluyen arginina, lisina e histidina; y (d) los aminoácidos cargados negativamente (ácidos) incluyen ácido aspártico y ácido glutámico. Las sustituciones
40 se pueden realizar normalmente dentro de los grupos (a)-(d). Además, la glicina y la prolina se pueden sustituir entre sí, basándose en su capacidad para romper hélices α . De manera similar, determinados aminoácidos, tales como alanina, cisteína, leucina, metionina, ácido glutámico, glutamina, histidina y lisina se encuentran más comúnmente en hélices α , mientras que valina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano y treonina se encuentran más comúnmente en láminas β plegadas. Glicina, serina, ácido aspártico, asparagina y prolina se encuentran comúnmente en
45 los giros. Algunas sustituciones preferidas se pueden realizar entre los siguientes grupos: (i) S y T; (ii) P y G; y (iii) A, V, L e I. Dado el código genético conocido, y técnicas de ADN sintéticas y recombinantes, el científico experto puede construir fácilmente ADNs que codifican las variantes de aminoácidos conservadoras. En un ejemplo particular, la posición del aminoácido 3 en SEQ ID NOs: 5, 6, 7 y/u 8 se puede cambiar de Q a E.

Tal y como se usa en el presente documento, "identidad de secuencia" entre dos secuencias de polipéptidos indica el porcentaje de aminoácidos que son idénticos entre las secuencias. "Similitud de secuencia" indica el porcentaje de aminoácidos que, o bien son idénticos, o que representan sustituciones conservadoras de aminoácidos. Las secuencias de polipéptidos preferidas tienen una identidad de secuencia en las regiones CDRs de al menos 60%, más preferiblemente, al menos 70% u 80%, aún más preferiblemente al menos 90% y lo más preferiblemente al menos 95%. Los anticuerpos preferidos también tienen una similitud de secuencia en las regiones CDRs de al menos 80%, más preferiblemente 90% y lo más preferiblemente 95%. Las secuencias de polipéptidos preferidas tienen una identidad de secuencia en las regiones variables de al menos 60%, más preferiblemente, al menos 70% u 80%, todavía más preferiblemente al menos 90% y lo más preferiblemente al menos 95%. Los anticuerpos preferidos también tienen una similitud de secuencia en las regiones variables de al menos 80%, más preferiblemente 90% y lo más preferiblemente 95%.

Moléculas de ADN de la invención

La presente descripción también se refiere a usos de moléculas de ADN que codifican un anticuerpo. Estas secuencias incluyen las moléculas de ADN mostradas en las Figuras 1a y 2a.

El experto en la materia reconocerá que el ADN se puede utilizar para identificar su complemento y, como el ADN es bicatenario, su equivalente u homólogo, utilizando técnicas de hibridación de ácido nucleico. También se reconocerá que la hibridación puede tener lugar con menos de un 100% de complementariedad. Sin embargo, si hay una elección apropiada de las condiciones, se pueden emplear técnicas de hibridación para diferenciar entre secuencias de ADN basándose en su estado de relación estructural con una sonda particular. Para una orientación con respecto a esas condiciones, véase, Sambrook et al., 1989 (Sambrook, J., Fritsch, E. F. y Maniatis, T. (1989) *Molecular Cloning: A laboratory manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, USA) y Ausubel et al., 1995 (Ausubel, F. M., Brent, R., Kingston, R. E., Moore, D. D., Sedman, J. G., Smith, J. A., & Struhl, K. compiladores (1995). *Current Protocols in Molecular Biology*. New York: John Wiley and Sons).

La similitud estructural entre dos secuencias de polinucleótidos se puede expresar como una función de la "restricción" de las condiciones con las que las dos secuencias se hibridan entre sí. Tal como se utiliza en esta memoria, el término "restricción" se refiere al grado en que las condiciones perjudican la hibridación. Las condiciones restrictivas perjudican fuertemente la hibridación, y solo las moléculas más relacionadas estructuralmente se hibridarán entre sí en tales condiciones. A la inversa, las condiciones no restrictivas favorecen la hibridación de moléculas que muestran un menor grado de estado de relación estructural. Una restricción en la hibridación, por lo tanto, se correlaciona directamente con las relaciones estructurales de dos secuencias de ácido nucleico. Las siguientes relaciones son útiles para correlacionar la hibridación y estado de relación (en donde T_m es la temperatura de fusión de un dúplex de ácido nucleico):

a. $T_m = 69,3 + 0,41(G+C)\%$

b. La T_m de un dúplex de ADN disminuye en 1°C con cada incremento del 1% en el número de pares de bases no apareadas.

c. $(T_m)_{\mu 2} - (T_m)_{\mu 1} = 18,5 \log_{10} \mu 2 / \mu 1$

en donde $\mu 1$ y $\mu 2$ son las fuerzas iónicas de dos soluciones.

La restricción en la hibridación es una función de muchos factores, incluyendo la concentración total de ADN, la fuerza iónica, la temperatura, el tamaño de la sonda y la presencia de agentes que rompen los enlaces de hidrógeno. Los factores que favorecen la hibridación incluyen concentraciones elevadas de ADN, fuerzas iónicas altas, bajas temperaturas, tamaño de la sonda más grande y ausencia de agentes que rompen los enlaces de hidrógeno. La hibridación se realiza normalmente en dos fases: la fase de "unión" y la fase de "lavado".

En primer lugar, en la fase de unión, la sonda se une a la diana en condiciones que favorecen la hibridación. La restricción se controla normalmente en esta etapa mediante la alteración de la temperatura. Para una restricción elevada, la temperatura está por lo general entre 65°C y 70°C, a no ser que se empleen sondas de oligonucleótidos cortas (<20 nt). Una solución de hibridación representativa comprende 6X SSC, 0,5% de SDS, 5X solución de Denhardt y 100 µg de ADN portador no específico. Véase, Ausubel *et al.*, sección 2.9, suplemento 27 (1994). Por supuesto, se conocen muchas condiciones diferentes para el tampón, pero funcionalmente equivalentes. Cuando el grado de estado de relación es más bajo, se puede seleccionar una temperatura más baja. Las temperaturas de la unión con restricción baja están entre aproximadamente 25°C y 40°C. La restricción media es desde al menos aproximadamente 40°C a al menos aproximadamente 65°C. La restricción elevada es de al menos aproximadamente 65°C.

En segundo lugar, el exceso de sonda se retira mediante lavado. Es en esta fase en la que se aplican por lo general las condiciones más restrictivas. Por lo tanto, es esta etapa de "lavado" la que es más importante en la determinación del estado de relación a través de la hibridación. Las soluciones de lavado contienen normalmente concentraciones salinas bajas. Una solución restrictiva media ejemplar contiene 2X SSC y 0,1% de SDS. Una solución de lavado muy restrictiva contiene el equivalente (en fuerza iónica) de menos de aproximadamente 0,2 X SSC, en donde una solución restrictiva preferida contiene aproximadamente 0,1X SSC. Las temperaturas asociadas con diferentes restricciones son las mismas como se han descrito anteriormente para la "unión". La solución de lavado generalmente también se sustituye una serie de veces durante el lavado. Por ejemplo, unas condiciones de lavado restrictivas elevadas comprenden lavar dos veces durante 30 minutos a 55°C y tres veces durante 15 minutos a 60°C.

Por consiguiente, la presente descripción incluye el uso de moléculas de ácido nucleico que se hibridan con las moléculas que se muestran en las Figuras 1a y 2a en condiciones de unión y lavado muy restrictivas, en donde tales moléculas de ácido nucleico codifican un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo para usos como los descritos en este documento. Las moléculas preferidas (desde una perspectiva de ARNm) son aquellas que tienen al menos 75% o 80% (preferiblemente al menos 85%, más preferiblemente al menos 90% y lo más preferiblemente al menos 95%) de homología o identidad de secuencia con una de las moléculas de ADN descritas en este documento.

Variantes funcionalmente equivalentes

Aún otra clase de variantes de ADN cuyo uso está dentro del alcance de la descripción, se puede describir haciendo referencia al producto que codifican (véanse los péptidos mencionados en las Figuras 1b y 2b). Estos genes funcionalmente equivalentes se caracterizan por el hecho de que codifican las mismas secuencias de péptidos que se encuentran en las Figuras 1b y 2b, debido a la degeneración del código genético.

Se reconoce que las variantes de moléculas de ADN proporcionadas en este documento, se pueden construir de varias maneras diferentes. Por ejemplo, se pueden construir como ADNs completamente sintéticos. Métodos para sintetizar eficientemente los oligonucleótidos en el intervalo de 20 a aproximadamente 150 nucleótidos, están ampliamente disponibles. Véase, Ausubel *et al.*, sección 2.11, Suplemento 21 (1993). Los oligonucleótidos solapantes se pueden sintetizar y ensamblar de una manera descrita por primera vez por Khorana *et al.*, J. Mol. Biol. 72: 209-217 (1971); véase también Ausubel *et al.*, *supra*, sección 8.2. Los ADNs sintéticos se diseñan preferentemente con dos sitios de restricción convenientes, modificados genéticamente en los extremos 5' y 3' del gen para facilitar la clonación en un vector apropiado.

Como se ha indicado, un método para generar variantes comienza con uno de los ADNs descritos en este documento y, a continuación, se lleva a cabo una mutagénesis dirigida al sitio. Véase, Ausubel *et al.*, *supra*, capítulo 8, Suplemento 37 (1997). En un método típico, un ADN diana se clona en un vehículo bacteriófago de ADN de cadena sencilla. El ADN de cadena sencilla se aísla y se hibrida con un oligonucleótido que contiene la o las alteraciones de nucleótidos deseadas. La hebra complementaria se sintetiza y el fago de cadena doble se introduce en un hospedador. Parte de la progenie resultante contendrá el mutante deseado, lo que se puede confirmar usando una secuenciación del ADN. Además, están disponibles diversos métodos que aumentan la probabilidad de que el fago de la progenie sea el mutante deseado. Estos métodos son bien conocidos por los expertos en la técnica y hay kits disponibles comercialmente para la generación de tales mutantes.

Estructuras artificiales de ADN recombinante y expresión

La presente descripción proporciona además el uso de estructuras artificiales de ADN recombinante que comprenden una o varias de las secuencias de nucleótidos de la presente descripción. Las estructuras artificiales recombinantes se utilizan en relación con un vector, tal como un plásmido o un vector vírico, en el que se inserta una molécula de ADN que codifica un anticuerpo para uso en la descripción.

El gen codificado se puede producir por técnicas descritas en Sambrook *et al.*, 1989 y Ausubel *et al.*, 1989. Alternativamente, las secuencias de ADN se pueden sintetizar químicamente usando, por ejemplo, sintetizadores. Véanse, por ejemplo, las técnicas descritas en OLIGONUCLEOTIDE SYNTHESIS (1984, Gait, compilador., IRL Press, Oxford), que se incorpora en esta memoria como referencia en su totalidad. Las estructuras artificiales recombinantes de la invención están comprendidas en vectores de expresión que son capaces de expresar el ARN y/o los productos proteicos del o de los ADNs codificados. El vector puede comprender además secuencias reguladoras, incluyendo un promotor ligado funcionalmente al marco de lectura abierto (ORF). El vector puede comprender además una secuencia de marcador seleccionable. Señales de iniciación específicas y secretoras bacterianas también pueden ser necesarias para una traducción eficaz de las secuencias que codifican el gen diana insertado.

La presente descripción proporciona además usos de células hospedadoras que contienen al menos uno de los ADNs descritos en este documento. La célula hospedadora puede ser prácticamente cualquier célula para la cual haya vectores de expresión disponibles. Puede ser, por ejemplo, una célula hospedadora eucariota superior, tal como una célula de mamífero, una célula hospedadora eucariota inferior, tal como una célula de levadura, pero preferiblemente es una célula procariota, tal como una célula bacteriana. La introducción de la estructura artificial recombinante en la célula hospedadora se puede efectuar mediante una transfección con fosfato de calcio, DEAE, transfección mediada por dextrano, electroporación o infección con fagos.

Expresión bacteriana

Los vectores de expresión útiles para uso bacteriano se construyen insertando una secuencia de ADN estructural que codifica una proteína deseada junto con señales adecuadas de iniciación y terminación de la traducción, en fase de lectura, utilizable con un promotor funcional. El vector comprenderá uno o varios marcadores seleccionables fenotípicamente y un origen de replicación para asegurar el mantenimiento del vector y, si es deseable, para proporcionar una amplificación dentro del hospedador. Los hospedadores procariotas adecuados para la transformación incluyen *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium* y diversas especies dentro de los géneros *Pseudomonas*, *Streptomyces* y *Staphylococcus*.

Los vectores bacterianos se pueden basar, por ejemplo, en bacteriófagos, plásmidos o fagémidos. Estos vectores pueden contener un marcador seleccionable y un origen de replicación bacteriano obtenido a partir de plásmidos disponibles comercialmente que normalmente contienen elementos del bien conocido vector de clonación pBR322 (ATCC 37017). Después de la transformación de una cepa hospedadora adecuada y el crecimiento de la cepa hospedadora hasta una densidad celular apropiada, el promotor seleccionado deja de estar inhibido/se induce por medios apropiados (por ejemplo, un cambio de temperatura o inducción química) y las células se cultivan durante un periodo adicional. Las células se recogen normalmente mediante centrifugación, se rompen por medios físicos o

químicos y el extracto resultante sin purificar se conserva para una purificación adicional.

En sistemas bacterianos, se puede seleccionar ventajosamente una serie de vectores de expresión, dependiendo del uso previsto para la proteína que se va a expresar. Por ejemplo, cuando se va a producir una gran cantidad de tal proteína, para la generación de anticuerpos o para escrutar genotecas de péptidos, por ejemplo, pueden ser deseables vectores que dirigen la expresión de niveles elevados de productos de proteínas de fusión que se purifican fácilmente.

Métodos terapéuticos

Los métodos terapéuticos implican administrar a un sujeto que requiere un tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo contemplado por la presente descripción. Una cantidad "terapéuticamente eficaz" se define en esta memoria como la cantidad de un anticuerpo que es una cantidad suficiente para agotar las células positivas para CD38, en un área tratada de un sujeto, ya sea como una dosis única o de acuerdo con un régimen de dosis múltiple, sola o en combinación con otros agentes, lo que conduce al alivio de una afección adversa, y esa cantidad es toxicológicamente tolerable. El sujeto puede ser un ser humano o un animal no humano (por ejemplo, conejo, rata, ratón, mono u otro orden inferior de primate).

Un anticuerpo para uso en la invención se puede coadministrar con medicamentos conocidos, y en algunos casos, el anticuerpo puede estar el mismo modificado. Por ejemplo, un anticuerpo se podría conjugar con una inmunotoxina o un radioisótopo para aumentar potencialmente la eficacia de forma adicional.

Los trastornos y afecciones particularmente adecuados para ser tratados con un anticuerpo son mieloma múltiple (MM) y otras enfermedades hematológicas, tales como leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielógena aguda (LMA) y leucemia linfocítica aguda (LLA). Un anticuerpo también se puede utilizar para tratar una enfermedad inflamatoria tal como artritis reumatoide (AR) o lupus eritematoso sistémico (LES).

Para tratar cualquiera de los trastornos anteriores, las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención se pueden formular de una manera convencional usando uno o varios vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables. Un anticuerpo para uso en la invención se puede administrar por cualquier medio adecuado, que puede variar dependiendo del tipo de trastorno que está siendo tratado. Las posibles vías de administración incluyen la administración parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea), intrapulmonar e intranasal y, si se desea para un tratamiento inmunosupresor local, la administración intralesional. Además, un anticuerpo para uso en la invención se puede administrar mediante una infusión con impulsos, por ejemplo, con dosis decrecientes del anticuerpo. Preferiblemente, la dosificación se administra mediante inyecciones, lo más preferiblemente inyecciones intravenosas o subcutáneas, dependiendo en parte de si la administración es breve o crónica. La cantidad que se va a administrar dependerá de una variedad de factores tales como los síntomas clínicos, el peso del individuo, si se administran otros fármacos. El experto en la técnica reconocerá que la ruta de administración variará dependiendo del trastorno o afección a tratar.

La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del nuevo polipéptido dependerá en gran medida de las características particulares del paciente, la vía de administración y la naturaleza del trastorno que se está tratando. Una orientación general se puede encontrar, por ejemplo, en las publicaciones de la Conferencia Internacional sobre Armonización y en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, capítulos 27 y 28, p. 484-528 (18ª ed., Alfonso R. Gennaro, compilador, Easton, Pa.: Mack Pub. Co., 1990). Más específicamente, la determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz dependerá de factores tales como la toxicidad y la eficacia del medicamento. La toxicidad se puede determinar usando métodos bien conocidos en la técnica y que se encuentran en las referencias anteriores. La eficacia se puede determinar utilizando las mismas directrices junto con los métodos descritos a continuación en los Ejemplos.

Métodos de diagnóstico

CD38 se expresa de forma elevada en células hematológicas en ciertas enfermedades malignas; por lo tanto, un anticuerpo anti-CD38 se puede emplear con el fin de formar imágenes o visualizar un sitio de posible acumulación de células malignas en un paciente. A este respecto, un anticuerpo se puede marcar de manera detectable, mediante el uso de radioisótopos, marcadores de afinidad (tales como biotina, avidina, etc.) marcadores fluorescentes, átomos paramagnéticos, etc. Los procedimientos para realizar tal marcado son bien conocidos en la técnica. La aplicación clínica de anticuerpos en la formación de imágenes para diagnóstico está revisada por Grossman, H. B., Urol. Clin. North Amer. 13:465-474 (1986)), Unger, E. C. et al., Invest. Radiol. 20:693-700 (1985)) y Khaw, B. A. et al., Science 209:295-297 (1980)). Los anticuerpos preferidos o regiones que se unen a antígeno para uso como un compuesto de diagnóstico comprenden una secuencia de la cadena pesada variable seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105 y 106, y/o una secuencia de la cadena ligera variable seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NO: 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 109 y 110.

La detección de focos de tales anticuerpos marcados de forma detectable podría ser indicativa de un sitio de desarrollo de tumores, por ejemplo. En una realización, este examen se realiza mediante la toma de muestras de tejido o

sangre y la incubación de tales muestras en presencia de los anticuerpos marcados de forma detectable. En una realización preferida, esta técnica se realiza de una manera no invasiva mediante el uso de formación de imágenes magnéticas, fluorografía, etc. Una prueba de diagnóstico de este tipo se puede emplear en el control del éxito de un tratamiento de enfermedades, en donde la presencia o ausencia de células positivas para CD38 es un indicador relevante. La descripción también contempla el uso de un anticuerpo anti-CD38, tal como se describe en el presente documento, para el diagnóstico en un entorno *ex vivo*.

Composiciones terapéuticas y de diagnóstico

Los anticuerpos para uso en la presente descripción se pueden formular de acuerdo con métodos conocidos para preparar composiciones farmacéuticamente útiles, en donde un anticuerpo se combina en una mezcla con un vehículo portador farmacéuticamente aceptable. Los vehículos adecuados y su formulación se describen, por ejemplo, en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (18ª ed., Alfonso R. Gennaro, compilador, Easton, Pa.: Mack Pub. Co., 1990). Con el fin de formar una composición farmacéuticamente aceptable adecuada para una administración eficaz, tales composiciones contendrán una cantidad eficaz de uno o varios de los anticuerpos para uso en la presente descripción, junto con una cantidad adecuada de vehículo portador. Los anticuerpos preferidos o las regiones que se unen a antígeno de la descripción para uso como un compuesto de diagnóstico, comprenden una secuencia de la cadena pesada variable seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105 y 106, y/o una secuencia de la cadena ligera variable seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NO: 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 109 y 110.

Las preparaciones se pueden formular adecuadamente para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo. Las preparaciones de liberación controlada se pueden lograr mediante el uso de polímeros para formar un complejo con un anticuerpo anti-CD38 o absorberlo. El suministro controlado se puede ejercer seleccionando macromoléculas apropiadas (por ejemplo poliésteres, poliaminoácidos, polivinilo, pirrolidona, acetato de etilen-vinilo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o protamina, sulfato) y la concentración de las macromoléculas, así como los métodos de incorporación con el fin de controlar la liberación. Otro método posible para controlar la duración de una acción mediante preparaciones de liberación controlada, es incorporar un anticuerpo anti-CD38 en partículas de un material polimérico, tal como poliésteres, poliaminoácidos, hidrogeles, poli(ácido láctico) o copolímeros de acetato de vinilo y etileno. 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, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o de gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, o en sistemas de liberación de fármacos coloidales, por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas o en macroemulsiones. Tales técnicas se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (1980).

Los compuestos se pueden formular para una administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas, o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden estar en formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógenos, antes del uso.

Las composiciones, si se desea, se pueden presentar en un envase o dispositivo dispensador, que puede contener una o varias formas de dosificación unitarias que contienen el ingrediente activo. El envase puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como un envase blíster. El envase o el dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración.

Ejemplos

Líneas celulares

Las siguientes líneas celulares se obtuvieron a partir de la Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC), la Colección Alemana de Microorganismos (DSMZ) o la colección "American Type Culture Collection" (ATCC): línea celular de hibridoma que produce el anticuerpo monoclonal de IgG1 de ratón para CD38, OKT10 (ECACC, nº 87021903), células Jurkat (DSMZ, ACC282), LP-1 (DSMZ, ACC41), RPMI8226 (ATCC, CCL-155), HEK293 (ATCC, CRL-1573), CHO-K1 (ATCC, CRL-61), Raji (ATCC, CCL-86) y OPM2 (DSMZ, ACC50).

Células y condiciones del cultivo

Todas las células se cultivaron en condiciones estandarizadas a 37°C y 5% de CO₂ en una incubadora humidificada. Las líneas celulares LP-1, RPMI8226, Jurkat y Raji se cultivaron en RPMI1640 (Pan biotech GmbH, nº P04-16500) complementado con 10% de FCS (PAN biotech GmbH, nº P30-3302), 50 U/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomina (Gibco, nº 15140-122) y glutamina 2 mM (Gibco, nº 25030-024) y, en caso de las células Jurkat y Raji, se tenía que añadir adicionalmente Hepes 10 mM (Pan biotech GmbH, nº P05-01100) y piruvato de sodio 1 mM (Pan biotech GmbH, nº P04-43100).

CHO-K1 y HEK293 se cultivaron en DMEM (Gibco, n° 10938-025) complementado con glutamina 2 mM y 10% de FCS. Los transfectantes estables CD38 CHO-K1 se mantuvieron en presencia de G418 (PAA GmbH, P11-012), mientras que para HEK293 la adición de piruvato de sodio 1 mM era esencial. Después de una transfección transitoria de las células HEK293, el 10% de FCS fue sustituido por Ultra low IgG FCS (Invitrogen, n° 16250-078). La línea celular OKT10 se cultivó en IDMEM (Gibco, n° 31980-022), complementado con glutamina 2 mM y 20% de FCS.

Preparación de suspensiones de células individuales a partir de sangre periférica

Todas las muestras de sangre se tomaron después de tener un consentimiento por escrito. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se aislaron mediante Histopaque®-1077 (Sigma) según las instrucciones del fabricante a partir de donantes sanos. Los glóbulos rojos se eliminaron de esas suspensiones celulares mediante incubación en tampón de lisis ACK (NH₄Cl 0,15 M, KHCO₃ 10 mM, EDTA 0,1 M) durante 5 min a TA o un derivado comercial (Bioscience, n° 00-4333). Las células se lavaron dos veces con PBS y después se procesaron adicionalmente para la citometría de flujo o ADCC (véase más abajo).

Citometría de flujo ("FACS")

Todas las tinciones se realizaron en placas de cultivo de 96 pocillos de fondo redondo (Nalge Nunc) con 2 x 10⁵ células por pocillo. Las células se incubaron con Fab o anticuerpos IgG a las concentraciones indicadas en 50 µl de tampón FACS (PBS, 3% de FCS, 0,02% de NaN₃) durante 40 min a 4°C. Las células se lavaron dos veces y después se incubaron con F(ab')₂ de IgG de cabra anti-ser humano o de cabra anti-ratón (H+L) conjugado con R-ficoeritrina (PE) (Jackson Immuno Research), diluido 1:200 en tampón FACS, durante 30 min a 4°C. Las células se lavaron de nuevo, se resuspendieron en 0,3 ml de tampón FACS y después se analizaron mediante citometría de flujo en un FACSCalibur (Becton Dickinson, San Diego, CA).

Para los análisis de Scatchard basados en FACS, las células RPMI8226 se tiñeron con 12 diluciones diferentes (1:2ⁿ) partiendo de una concentración final de 12,5 µg/ml (IgG). Al menos dos mediciones independientes se utilizaron para cada concentración y los valores de K_D se extrapolaron a partir de las intensidades fluorescentes medianas de acuerdo con Chamow et al. (1994).

Resonancia de plasmón superficial

Las constantes cinéticas k_{on} y k_{off} se determinaron con diluciones en serie de la unión respectiva de Fab a una proteína de fusión CD38-Fc inmovilizada covalentemente, utilizando el instrumento BIAcore 3000 (Biacore, Uppsala, Suecia). Para la inmovilización covalente del antígeno se utilizaron métodos químicos de acoplamiento de amina estándar mediante EDC-NHS. Para el acoplamiento directo de la proteína de fusión CD38-Fc, se recubrieron chips CM5 sensor (Biacore) con ~600-700 UR en tampón acetato 10 mM, pH 4,5. Para la celda de flujo de referencia, se empleó una cantidad respectiva de HSA (albúmina de suero humano). Las mediciones cinéticas se realizaron en PBS (NaCl 136 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, KH₂PO₄ 1,76 mM pH 7,4) con un caudal de 20 µg/min, utilizando un intervalo de concentración de Fab de 1,5-500 nM. El tiempo de inyección para cada concentración era de 1 min seguido de una fase de disociación de 2 min. Para la regeneración se emplearon 5 µl de HCl 10 mM. Todos los sensogramas se ajustaron a nivel local utilizando el programa informático de evaluación BIA 3.1 (Biacore).

EJEMPLO 1: Generación de anticuerpos a partir de genotecas HuCAL

Para la generación de anticuerpos terapéuticos contra CD38, las selecciones se llevaron a cabo con la genoteca de presentación en fagos MorphoSys HuCAL GOLD®. HuCAL GOLD® es una genoteca de Fabs basada en el concepto HuCAL® (Knappik et al., 2000; Krebs et al., 2001), en la que las seis CDRs están diversificadas, y que emplea la tecnología CysDisplay® para ligar fragmentos Fab a la superficie del fago (Löhning, 2001).

A. Rescate de fagémidos, amplificación de fagos y purificación

La genoteca de fagémidos GOLD HuCAL® se amplificó en medio 2 x TY que contenía 34 µg/ml de cloranfenicol y 1% de glucosa (2 x TY-CG). Después de la infección con un fago auxiliar (VCSM13) con una DO600 de 0,5 (30 min a 37°C sin agitación; 30 min a 37°C con agitación a 250 rpm), las células se centrifugaron (4120 g; 5 min; 4°C), se resuspendieron en 2 x TY / 34 µg/ml de cloranfenicol / 50 µg/ml de kanamicina y se cultivaron durante una noche a 22°C. Los fagos precipitaron con PEG desde el sobrenadante, se resuspendieron en PBS / 20% de glicerol y se almacenaron a -80°C. La amplificación de los fagos entre dos rondas de clasificación se llevó a cabo del modo siguiente: células TG1 en fase semilogarítmica se infectaron con fagos eluidos y se sembraron sobre agar LB complementado con 1% de glucosa y 34 µg/ml de cloranfenicol (LB-CG). Después de incubar durante una noche a 30°C, las colonias se separaron por raspado, se ajustaron a una DO600 de 0,5 y se añadieron fagos auxiliares como se ha descrito anteriormente.

B. Clasificaciones (del inglés "panning") con GOLD HuCAL®

Para las selecciones GOLD HuCAL®, los fagos con anticuerpos se dividieron en tres grupos correspondientes a diferentes genes maestros de VH (grupo 1: VH1/5λκ, grupo 2: VH3• λκ, grupo 3: VH2/4/6 λκ). Estos grupos se sometieron individualmente a 3 rondas de clasificación de células completas sobre células CHO-K1 que expresaban

5 CD38, seguidas de elución según pH y una etapa de adsorción posterior sobre células CHO-K1 negativas para CD38, para el agotamiento de los fagos con anticuerpos irrelevantes. Finalmente, los fagos con anticuerpos restantes se utilizaron para infectar células *E. coli* TG1. Después de la centrifugación, el sedimento bacteriano se resuspendió en medio 2 x TY, se extendió en placas de agar y se incubó durante una noche a 30°C. Los clones seleccionados se separaron después de las placas mediante raspado, los fagos se rescataron y se amplificaron. La segunda y la tercera ronda de selecciones se realizaron como la inicial.

10 Los insertos que codificaba Fabs de los fagos GOLD HuCAL® seleccionados, se subclonaron en el vector de expresión pMORPH®x9_Fab_FS (Rauchenberger et al., 2003) para facilitar una expresión rápida del Fab soluble. El ADN de los clones seleccionados se digirió con XbaI y EcoRI, cortando de este modo el inserto que codificaba el Fab (ompA-VLCL y phoA-Fd), y se clonó en el vector cortado con XbaI/EcoRI, pMORPH®x9_Fab_FS. El Fab expresado en este vector era portador de dos marcadores C-terminales (FLAG® y Strep-tag® II) para la detección y purificación.

EJEMPLO 2: Ensayos biológicos

15 La citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la citotoxicidad dependiente del complemento se midieron de acuerdo con un protocolo publicado basado en el análisis de citometría de flujo (Naundorf et al., 2002) del modo siguiente:

ADCC:

20 Para las mediciones de ADCC, las células diana (T) se ajustaron a 2,0E+05 células/ml y se marcaron con 100 ng/ml de calceína AM (Molecular Probes, C-3099) en medio RPMI1640 (Pan biotech GmbH) durante 2 minutos a temperatura ambiente. La calceína residual se eliminó a través de 3 etapas de lavado en medio RPMI1640. De forma paralela, las PBMCs se prepararon como fuente para células efectoras (E) (linfocitos citolíticos naturales), se ajustaron a 1,0E+07 y se mezclaron con las células diana marcadas para producir una relación final E:T de 50:1 o menor, dependiendo de las condiciones del ensayo. Las células se lavaron una vez y la mezcla de células se resuspendió en 200 µl de medio RPMI1640 que contenía el anticuerpo respectivo en diferentes diluciones. La placa se incubó durante 4 horas en condiciones estandarizadas a 37°C y 5% de CO₂ en una incubadora humidificada. Antes del análisis FACS, las células se marcaron con yoduro de propidio (PI) y se analizaron por citometría de flujo (Becton-Dickinson). Se contaron entre 50.000 y 150.000 eventos para cada ensayo.

La siguiente ecuación proporcionó la actividad destructora [en %]:

$$\frac{ED^A}{EL^A + ED^A} \times 100$$

en donde ED^A = eventos de células muertas (calceína + células teñidas con PI), y

30 EL^A = eventos de células vivas (células teñidas con calceína)

CDC:

35 Para las mediciones de la CDC, se añadieron transfectantes CD38 CHO-K1 5,0E+04 a una placa con pocillos de microtitulación (Nunc), junto con una dilución 1:4 de suero humano (Sigma, nº S-1764) y el anticuerpo correspondiente. Todos los reactivos y las células se diluyeron en medio RPMI1640 (Pan biotech GmbH) complementado con 10% de FCS. La mezcla de reacción se incubó durante 2 horas en condiciones estandarizadas a 37°C y 5% de CO₂ en una incubadora humidificada. Como controles negativos sirvieron complemento inactivado por calor o transfectantes de CD38 sin anticuerpo. Las células se marcaron con PI y se sometieron a análisis FACS.

40 En total se contaron 5000 eventos y el número de células muertas a diferentes concentraciones de anticuerpo, se utilizó para la determinación de los valores de CE50. La siguiente ecuación proporcionó la actividad destructora [en %]:

$$\frac{ED^C}{EL^C + ED^C} \times 100$$

en donde ED^C = eventos de células muertas (células teñidas con PI), y

EL^C = eventos de células vivas (sin teñir)

45 Los valores de la citotoxicidad de un total de 12 diluciones de anticuerpos diferentes (1:2ⁿ) por triplicado se utilizaron en la ADCC y por duplicado en la CDC para cada anticuerpo, con el fin de obtener los valores de CE50 con un pro-

grama informático de análisis convencional (PRISM®, Graph Pad Software).

Ejemplo 3: Generación de transfectantes de CD38 estables y proteínas de fusión CD38-Fc

Con el fin de generar la proteína CD38 para la clasificación y el escrutinio, se tenía que establecer dos sistemas de expresión diferentes. La primera estrategia incluía la generación de la proteína de fusión CD38-Fc, que se purificó a partir de material sobrenadante después de una transfección transitoria de las células HEK293. La segunda estrategia implicaba la generación de la línea celular estable CHO-K1 para una expresión elevada en superficie de CD38 que se iba a utilizar para la selección de fagos con anticuerpos mediante la clasificación de células completas.

Como etapa inicial se utilizaron células Jurkat (DSMZ ACC282) para la generación de ADNc (Invitrogen) seguida de una amplificación de toda la secuencia codificadora de CD38 usando cebadores complementarios a los 7 primeros codones y los 9 últimos codones de CD38, respectivamente (cebador MTE001 y MTE002rev; Tabla 4). El análisis de la secuencia del inserto de CD38 confirmó la secuencia de aminoácidos publicada por Jackson et al. (1990), excepto en la posición 49 que reveló una glutamina en lugar de una tirosina, como describen Nata et al. (1997). Para la introducción de sitios de endonucleasas de restricción y la clonación en diferentes derivados del vector de expresión pcDNA3.1 (Stratagene), el producto de la PCR purificado sirvió como molde para la reamplificación del gen completo (cebadores MTE006 y MTE007rev, Tabla 4) o de una parte del mismo (cebadores MTE004 y MTE009rev, Tabla 4). En el último caso, un fragmento que codificaba el dominio extracelular (aa 45 a 300) se amplificó y se clonó en marco entre una secuencia líder humana de Vkappa y una secuencia de Fc-gamma 1 humana. Este vector sirvió como vector de expresión para la generación de la proteína de fusión soluble CD38-Fc. Otro derivado de pcDNA3.1 sin secuencia líder fue utilizado para la inserción del gen de longitud completa de CD38. En este caso, un codón de parada delante de la región codificadora de Fc y la secuencia líder perdida, proporcionaron la expresión de CD38 en la superficie. Las células HEK293 se transfectaron transitoriamente con el vector de la proteína de fusión de Fc para generar la proteína de fusión soluble CD38-Fc y, en el caso del derivado de longitud completa, se transfectaron células CHO-K1 para la generación de una línea celular estable que expresaba CD38.

Tabla 4:

Nº de cebador	Secuencia (5' -> 3')
MTE001	ATG GCC AAC TGC GAG TTC AGC (SEQ ID NO: 123)
MTE002rev	TCA GAT CTC AGA TGT GCA AGA TGA ATC (SEQ ID NO: 124)
MTE004	TT GGT ACC AGG TGG CGC CAG CAG TG (SEQ ID NO: 125)
MTE006	TT GGT ACC ATG GCC AAC TGC GAG (SEQ ID NO: 126)
MTE007rev	CCG ATA TCA* GAT CTC AGA TGT GCA AGA TG (SEQ ID NO: 127)
MTE009rev	CCG ATA TC GAT CTC AGA TGT GCA AGA TG (SEQ ID NO: 128)
<i>* que conduce a un codón de parada (TGA) en la orientación de codificación.</i>	

EJEMPLO 4: Clonación, expresión y purificación de IgG1 HuCAL®:

Con el fin de expresar la IgG de longitud completa, fragmentos del dominio variable de las cadenas pesadas (VH) y ligeras (VL) se subclonaron a partir de vectores de expresión de Fab en vectores MORPH®_hlg apropiados (véanse las Figuras 7 a 9). Parejas de endonucleasas de restricción BlnI/MfeI (preparación del inserto) y BlnI/EcoRI (preparación del vector) se utilizaron para la subclonación del fragmento del dominio VH en pMORPH®_hlgG1. Parejas de enzimas EcoRV/HpaI (inserto de lambda) y EcoRV/BsiWI (inserto de kappa) se utilizaron para la subclonación del fragmento del dominio VL en los respectivos vectores pMORPH®_hlgk_1 o pMORPH®_h_lgλ_1. Las estructuras artificiales resultantes de IgG se expresaban en células HEK293 (ATCC CRL-1573) mediante una transfección transitoria utilizando la técnica estándar de coprecipitación de ADN con fosfato de calcio.

Las IgG se purificaron a partir de material sobrenadante de cultivos celulares mediante cromatografía por afinidad a través de una columna de Proteína A Sefarosa. Además, el procesamiento siguiente incluía un intercambio de tampón mediante filtración en gel y filtración estéril de la IgG purificada. Un control de calidad reveló una pureza >90% mediante la reducción de SDS-PAGE y >90% de IgG monomérica, tal y como se determinó por cromatografía de exclusión por tamaño, analítica. El contenido en endotoxina del material se determinó mediante un ensayo basado en LAL cinético (Cambrex European Endotoxin Testing Service, Bélgica).

Ejemplo 5: Generación y producción de OKT10 quimérico (chOKT10; SEQ ID NOs: 72 y 73)

Para la construcción de chOKT10, se amplificaron las regiones VH y VL de ratón mediante PCR usando ADNc preparado a partir de la línea celular de hibridoma murino OKT10 (ECACC nº 87021903). Se utilizó un conjunto de cebadores tal como se publicaron (Dattamajumdar et al., 1996; Zhou et al., 1994). Los productos de la PCR se utilizaron para la clonación Topo (Invitrogen; vector pCRII) y colonias aisladas se sometieron a un análisis de la secuencia

(cebador inverso M13), lo que reveló dos secuencias de la cadena ligera kappa diferentes y una secuencia de la cadena pesada. De acuerdo con los alineamientos de las secuencias (base de datos del EMBL de secuencias de nucleótidos) y las publicaciones (Krebber et al., 1997), una de las secuencias kappa pertenece al repertorio intrínseco de la pareja de fusión de células tumorales X63Ag8.653 y, por lo tanto, no pertenece al anticuerpo OKT10. Por lo tanto, solo la nueva secuencia de kappa y el fragmento VH aislado se utilizaron para una clonación adicional. Ambos fragmentos se reamplificaron para la adición de sitios de endonucleasas de restricción, seguido por una clonación en los respectivos vectores de expresión pMORPH® IgG1. Las secuencias para la cadena pesada (SEQ ID NO: 72) y la cadena ligera (SEQ ID NO: 73) se proporcionan en la Fig. 6. Las células HEK293 se transfectaron transitoriamente y el material sobrenadante se analizó con FACS para el anticuerpo quimérico OKT10 que se une a la línea celular Raji que hiperexpresa CD38 (ATCC).

Ejemplo 6: Análisis de la reactividad cruzada mediante FACS (MOR 03087 y MOR 03088)

1. Materiales y Métodos:

Las Figuras 11 y 12 muestran los análisis FACS de linfocitos y eritrocitos: muestras de sangre tratadas con EDTA se obtuvieron a partir de seres humanos sanos (después de obtener su consentimiento por escrito) y de primates no humanos (mono Rhesus, macaco cangrejero y tití) y se sometieron a centrifugación en gradiente de densidad, utilizando el sistema de separación de células Histopaque de acuerdo con las instrucciones del proveedor (Sigma). Mediante un análisis FACS, las células de la interfase (fracción de PBMC) y el sedimento (fracción de eritrocitos) se incubaron con anticuerpos anti-CD38 HuCAL® en diferentes formatos. Una visión general de los perfiles de la reactividad cruzada de los diferentes anticuerpos anti CD38 se muestra en la Figura 13.

2. Resumen y conclusión:

Los resultados muestran que entre todos los anticuerpos de CD38, solamente MOR03087 y MOR03088 mostraban una reactividad cruzada con las PBMCs de tití. Sorprendentemente, la expresión de CD38 en eritrocitos de tití no es casi detectable en comparación con la fuerte expresión en los eritrocitos de macaco cangrejero y mono Rhesus. Por lo tanto, la expresión de CD38 en los eritrocitos de tití y las PBMCs refleja más la situación humana, en donde la expresión de CD38 es baja en los eritrocitos y de moderada a alta en las PBMCs. Por lo tanto, se considera que el tití es adecuado como modelo para estudiar la toxicidad de las moléculas que se unen a CD38.

Basándose en el estudio anterior, se decidió optimizar aún más los ligandos MOR 03087 y MOR 03088, como se describe en otra parte en la memoria descriptiva, véase por ejemplo, el párrafo relativo a "Anticuerpos para uso en la invención". Una persona experta en la técnica esperaría que también los anticuerpos obtenidos a partir de los originales mostrarán un perfil de reactividad cruzada comparable.

Referencias:

Antonelli, A., Baj, G., Marchetti, P., Fallahi, P., Surico, N., Pupilli, C., Malavasi, F., Ferrannini, P. (2001). Human anti-CD38 autoantibodies raise intracellular calcium and stimulate insulin release in human pancreatic islets. *Diabetes* 50: 985-991

Ausiello C.M., Urbani F., Lande R., la Sala A., Di Carlo B., Baj G., Surico N., Hilgers J., Deaglio S., Funaro A., Malavasi F. (2000) Functional topography of discrete domains of human CD38. *Tissue Antigens*. 2000 Dec; 56(6):539-47.

Chamow, S.M., Zhang, D.Z., Tan, X.Y, Mathre, S.M., Marsters, S.A., Peers, D.H., Byrn, R.A., Ashknazi, A., Junghans, R.P (1994). humanized, bispecific immunoadhesin-antibody that retargets CD3+ effectors to kill HIV-1-infected cells. *J Immunol*. 1994 Nov 1; 153(9):4268-80

Dattamajumdar, A.K., Jacobsen, D.P., Hood, L.E., Osman, G.E. (1996). Rapid cloning of rearranged mouse immunoglobulin variable genes. *Immunogenetics* 43, 141-151

Ellis J. H., Barber, K. A., Tutt, A., Hale, C., Lewis, A. P., Glennie, M. J., Stevenson, G. T. y Crowe, J. (1995). Engineered anti-CD38 monoclonal antibodies for immunotherapy of multiple myeloma. *J. Immunol*.155:925-937.

Ferrero, E., Orciani, M., Vacca, P., Ortolan, E., Crovella, S., Titti, F., Saccucci, F., Malavasi, F. (2004). Characterization and phylogenetic epitope mapping of CD38 ADPR cyclase in the cynomolgus macaque. *BMC Immunology* 5:21

Flavell, D. J., Boehm, D. A., Noss, A., Warnes, S. L. y Flavell, S. U. Therapy of human T-cell acute lymphoblastic leukaemia with a combination of anti-CD7 and anti-CD38-saporin immunotoxins is significantly better than therapy with each individual immunotoxin. *Br. J. Cancer*. 84:571-578 (2001).

Funaro, A., Spagnoli, G.C., Ausiello, C.M., Alessio, M., Roggero, S., Delia, D., Zaccolo, M. y Malavasi, F. (1990) Involvement of the multilineage CD38 molecule in a unique pathway of cell activation and proliferation. *J. Immunol*. 145, 2390-2396.

- Golay, J., Zaffaroni, Luisella, Vaccari, T., Lazzari, M., Borleri, G.-M., Bernasconi, S., Tedesco, F., Rambaldi, Al, Introna, M. (2000). Biological response of B lymphoma to anti-CD20 monoclonal antibody in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood* 95: 3900-3908.
- 5 Hayashi, T., Treon, S.P., Hideshima, T., Tai, Y.-T., Akiyama, M., Richardson, R., Chauhan, D., Grewal, I.S., Anderson, K.C. (2003). Recombinant humanized anti-CD40 monoclonal antibody triggers autologous antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 121, 592-596.
- Hoshino S., Kukimoto I., Kontani K., Inoue S., Kanda Y., Malavasi F., Katada T. (1997) Mapping of the catalytic and epitopic sites of human CD38/NAD⁺ glycohydrolase to a functional domain in the carboxyl terminus. *J Immunol.* 158(2):741-7.
- 10 Jackson D.G., Bell J.I. (1990) Isolation of a cDNA encoding the human CD38 (T10) molecule, a cell surface glycoprotein with an unusual discontinuous pattern of expression during lymphocyte differentiation. *J Immunol.* 144(7):2811-5.
- Knappik, A., Ge, L., Honegger, A., Pack, P., Fischer, M., Wellenhofer, G., Hoess, A., Wolle, J., Plückthun, A. y Virnekas, B. (2000). Fully synthetic human combinatorial antibody libraries (HuCAL) based on modular consensus frameworks and CDRs randomized with trinucleotides. *J Mol Biol* 296, 57-86.
- 15 Kono, K., Takahashi, A., Ichihara, F., Sugai, H., Fujii, H. y Matsumoto, Y. (2002). Impaired antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by Herceptin in patients with gastric cancer. *Cancer Res.* 62, 5813-5817.
- Konopleva M., Estrov Z., Zhao S., Andreeff M., Mehta K. (1998) Ligation of cell surface CD38 protein with agonistic monoclonal antibody induces a cell growth signal in myeloid leukemia cells. *J Immunol.* 161(9):4702-8.
- 20 Krebber, A., Bornhauser, S., Burmester, J., Honegger, A., Willuda, J., Bossard, H.R., Plückthun, A. (1997). Reliable cloning of functional antibody variable domains from hybridomas and spleen cell repertoires employing a reengineered phage display system. *J. Imm. Meth.* 201, 35-55.
- Krebs, B., Rauchenberger, R., Reiffert, S., Rothe, C., Tesar, M., Thomassen, E., Cao, M., Dreier, T., Fischer, D., Hoss, A., Inge, L., Knappik, A., Marget, M., Pack, P., Meng, X.Q., Schier, R., Sohlmann, P., Winter, J., Wolle, J. y Kretzschmar, T. (2001). High-throughput generation and engineering of recombinant human antibodies. *J Immunol Methods* 254, 67-84.
- 25 Löhning, C. (2001). Novel methods for displaying (poly)peptides/proteins on bacteriophage particles via disulfide bonds. Documento WO 01/05950.
- Malavasi, F., Caligaris-Cappio, F., Milanese, C., Dellabona, P., Richiardi, P., Carbonara, A. O. (1984). Characterization of a murine monoclonal antibody specific for human early lymphohemopoietic cells. *Hum. Immunol.* 9: 9-20
- 30 Maloney, D. G., Smith, B. y Rose, A. (2002). Rituximab: Mechanism of Action and Resistance. *Sem. Oncol.* 29, 2-9.
- Marchetti, P., Antonelli, A., Lupi, R., Marselli, L., Fallahi, P., Nesti, C., Baj, G., Ferrannini, E. (2002). Prolonged in vitro exposure to autoantibodies against CD38 impairs the function and survival of human pancreatic islets. *Diabetes* 51, 474-477.
- 35 Mehta, K., Ocanas, L., Malavasi, f., Marks; J.W., Rosenblum, M.G (2004). Retinoic acid-induced CD38 antigen as a target for immunotoxin-mediated killing of leukemia cells. *Mol. Cancer Ther.* 3, 345-352
- Namba, M., Otsuki, T., Mori, M., Togawa, A., Wada, H., Sugihara, T., Yawata, Y., Kimoto, T. (1989). Establishment of five human myeloma cell lines. *In Vitro Cell Dev. Biol.* 25: 723.
- 40 Nata K., Takamura T., Karasawa T., Kumagai T., Hashioka W., Tohgo A., Yonekura H., Takasawa S., Nakamura S., Okamoto H. (1997). Human gene encoding CD38 (ADP-ribosyl cyclase/cyclic ADP-ribose hydrolase): organization, nucleotide sequence and alternative splicing. *Gene* 186(2):285-92.
- Naundorf, S., Preithner, S., Mayer, P., Lippold, S., Wolf, A., Hanakam, F., Fichtner, I., Kufer, P., Raum, T., Riethmüller, G., Baeuerle, P.A., Dreier, T. (2002). *Int. J. Cancer* 100, 101-110.
- 45 Plückthun A y Pack P. (1997) New protein engineering approaches to multivalent and bispecific antibody fragments. *Immunotechnology* 3(2):83-105.
- Rauchenberger R., Borges E., Thomassen-Wolf E., Rom E., Adar R., Yaniv Y., Malka M., Chumakov I., Kotzer S., Resnitzky D., Knappik A., Reiffert S., Prassler J., Jury K., Waldherr D., Bauer S., Kretzschmar T., Yayon A., Rothe C. (2003). Human combinatorial Fab library yielding specific and functional antibodies against the human fibroblast growth factor receptor 3. *J Biol Chem.* 278(40):38194-205.
- 50

Reff, M.E., Carner, K., Chambers, K.S., Chinn, P.C., Leonard, J.E., Raab, R., Newman, R.A., Hanna, N., Anderson, D.R. (1994). Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 83: 435-445

5 Santin, A.D., Bellone, S., Gokden, M., Palmieri, M., Dunn, D., Agha, J., Roman, J.J., Hutchins, L., Pecorelli, S., O'Brian, T., Cannon, M.J., Parham, G.P. (2002). Overexpression of HER-2/Neu in Uterine serous papillary cancer. *Cl. Cancer Res.* 8: 1271-1279.

10 Shinkawa, T., Nakamura, K., Yamane, N., Shoji-Hosaka, E., Kanda, Y., Sakurada, M., Uchida, K., Anazawa, H., Satoh, M., Yamasaki, M., Hanai, N., Shitara, K. (2003). The absence of fucose but Not the presence of galactose or bisectin N-Acteylglucosamine of human IgG1 complex-type oligosaccharides shows the critical role of enhancing antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J. Biol. Chem.* 278, 3466-3473.

Zhou, H., Fisher, R.J., Papas, T.S. (1994). Optimization of primer sequences for mouse scFv repertoire display library construction. *Nucleic Acids Res.* 22: 888-889.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> MORPHOSYS AG

15 <120> GENERACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS OBTENIDOS MEDIANTE HuCal GOLD COMPLETAMENTE HUMANOS, ESPECÍFICOS DE CD38 HUMANO

<130> M101299PCEPT1

<140> Divisional de EP 06806243.9-1405 basada en PCT/EP2006/009889
< 141> 2006-10-12

20 <150> 60/725,297
< 151> 2005-10-12

<160> 139

<170> PatentIn versión 3.5

25 <210> 1
<211> 363
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 1
caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60
agctgcaaaag cctccggagg cactttttct tetaatgcta tttcttgggt gcgccaagcc 120
cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcaat atctggccga tttttggcac tgcaattac 180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcbc gcgtaatggt 300
tatcttgata ctaataactta tattgattat tggggccaag gcaccctggt gacggtagc 360
tca 363

30 <210> 2
<211> 360
<212> ADN
<213> Homo sapiens

ES 2 653 664 T3

<400> 2
 caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct gattatgcta tgtcttgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgt atccgttatg atggtagcaa tacctattat 180
 gcg gatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttattat 300
 tctggtattt atcagcatat tgattattgg ggccaaggca ccctggtgac ggttagctca 360

 <210> 3
 <211> 369
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 3
 caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttatgctc ttcattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagctct atctctggtc ttggtagcac tacctattat 180
 gcg gatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttatcat 300
 tatgagtatc attatTTTTc ttctggtttt gataattggg gccaaaggcac cctggtgacg 360
 gtttagctca 369

 <210> 4
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 4
 caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cggcgcgag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaag cctccggata tacctttact ggttattata ttaattgggt ccgccaagcc 120
 cctgggcagg gtctcgagt gatgggctgg atctttccga atggtggctc tacgggttac 180
 gcgcagaagt ttcagggcgg ggtgaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat 240
 atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtaat 300
 atttttattt ttgattattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

 <210> 5
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 5
 caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60

ES 2 653 664 T3

agctgcgagg cctccggatt tacctttact tcttattata tgcattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagctat atcgattctt ctggtagctc tacctattat 180
 gcggatagcg tgaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtcagctt 300
 atgccttttg gtggttattt tgatgtttgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360

 <210> 6
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 6
 cagggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgagg cctccggatt taccttttct tcttattata tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcggg atctctgggt atcctagcaa tacctattat 180
 gcggatagcg tgaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatctt 300
 cctcttgttt atactggttt tgcttattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360

 <210> 7
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 7
 cagggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgagg cctccggatt taccttttct tcttatgcta tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcggg atctcttctt gggtagctc tacctattat 180
 gcggatagcg tgaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgaggat 300
 ggttcttata tgactgatta ttttgcttat tggggccaag gcaccctggt gacggtagc 360
 tca 363

 <210> 8
 <211> 372
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 8
 cagggtgcaat tgaagaaag cggcccggcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60
 acctgtacct ttccggatt tagcctgtct tctgatggta tgggtgtggg ttggattcgc 120
 cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctcttatcg attgggatga tgataagcgt 180

ES 2 653 664 T3

	tatagcacca gcctgaaaac gogtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg	240
	gtgctgacta tgaccaacat ggacccgggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgtttt	300
	aattggtttt atcgtcttgc ttttgtaat cctgatgttt ggggccaagg caccctgggtg	360
	acggttagct ca	372
	<210> 9	
	<211> 366	
5	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 9	
	caggtgcaat tgaaagaaag cggcccggcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg	60
	acctgtacct ttccoggatt tagcctgtct acttctcgtg ttggtgtgtc ttggattcgc	120
	cagccgcctg ggaagccct cgagtggctg gctcatatcg attggaatga tgataagtat	180
	tatagcacca gcctgaaaac gogtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg	240
	gtgctgacta tgaccaacat ggacccgggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgtag	300
	gatcgtcttc ttggtggta tggttatgat gtttggggcc aaggcaccct ggtgacggtt	360
	agctca	366
	<210> 10	
	<211> 360	
10	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 10	
	caggtgcaat tgcaagaaag tggccgggc ctggtgaaac cgggcgaaac cctgagcctg	60
	acctgcaccg ttccoggagg cagcatttct ggtaattatt ggtcttgat tcgccaggcc	120
	cctgggaagg gtctcgagtg gattggcgat tatcatggct ctacctatta taatccgagc	180
	ctgaaaggcc ggtgaccat tagcgttgat acttcgaaaa accagtttag cctgaaactg	240
	agcagcgtga cggcggaaga tacggccgtg tattattgcg cgcgtagca gtatcattgg	300
	ggtcttgctt ggaactggtt tgataattgg ggccaaggca ccctggtgac ggttagctca	360
	<210> 11	
	<211> 354	
15	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 11	
	caggtgcaat tggttcagag cggcgcgaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt	60
	agctgcaaag gttccggata ttcctttct acttcttggg ttggttgggt gcgccagatg	120
	cctgggaagg gtctcgagtg gatggcatt atcgatccg atattagcta tacctcttat	180
20	tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat	240
	cttcaatgga gcagcctgaa agcagcgtat acggccatgt attattgcg gcgttatctt	300
	atgggtcttg gttatgatgt ttggggccaa ggcaacctgg tgacggtag ctca	354

ES 2 653 664 T3

<210> 12
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5 <400> 12
 caggtgcaat tgaagaaag cggcccgcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60
 acctgtacct ttccggatt tagcctgtct tcttctggta tgtctgtgtc ttggattcgc 120
 cagccgcctg ggaagccct cgagtggctg gctcgtatct attctgatga ttctaagtct 180
 tatagacca gcctgaaaac gcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aatcagggtg 240
 gtgctgacta tgaccaacat ggaccctgtg gatacggcca cctattattg cgcgcgtgct 300
 gctcattgga atggtcctct ttttgatggt tggggccaag gcaccctggt gacggtagc 360
 tca 363

<210> 13
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <400> 13
 caggtgcaat tggaggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt tacctttct aattattcta tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctat atctatgggt gtggtagcta tacctattat 180
 gcgatagcg tgaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgt attattgccc gcgtcaggct 300
 ggtatgtatt ttgatgttg gggccaagcc accctggtga cggtagctc a 351

<210> 14
 <211> 372
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

15 <400> 14
 caggtgcaat tgcaagaaag tggccgggc ctggtgaaac cggcgaaac cctgagcctg 60
 acctgcaccg ttccggagg cagcattggt tattattgga attggattcg ccaggccct 120
 ggggaagggtc tcgagtggat tggccatata tctcgttttg gctctaccaa ttataatccg 180
 agcctgaaag gccgggtgac cattagcgtt gatacttcga aaaaccagtt tagcctgaaa 240
 ctgagcagcg tgacggcggga agatacggcc gtgtattatt gcgcgcggga gtatactggt 300
 aatgattggt atcgtcagca gggtcagcat gctgattatt ggggccaagg caccctggtg 360
 20 acggtagct ca 372

<210> 15
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

ES 2 653 664 T3

<400> 15
 cagggtgcaat tgaagaaag cggcccggcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60
 acctgtacct tttccggatt tagcctgtct aattctgggtg ttggtgtggg ttggattcgc 120
 cagccgcctg ggaagccct cgagtggctg gctgatatct attctgatac tactaagcgt 180
 tatagcacca gcctgaaaac gcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aatcaggtg 240
 gtgctgacta tgaccaacat ggacccgggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgttat 300
 ggtgaggctt attttgatta ttggggccaa ggcaccctgg tgacgggtag ctca 354

<210> 16
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 16
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asn Ile Trp Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asn Gly Tyr Leu Asp Thr Asn Thr Tyr Ile Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 17
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

ES 2 653 664 T3

<400> 17

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Tyr Ser Gly Ile Tyr Gln His Ile Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 18

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

<400> 18

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

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

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

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

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

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

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

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

10

<210> 19

<211> 117

ES 2 653 664 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

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 Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Phe Pro Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp 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
 Ala Arg Gly Asn Ile Phe Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

5

<210> 20

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

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

10

ES 2 653 664 T3

35

40

45

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

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

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

Ala Arg Gln Leu Met Pro Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 21

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

<400> 21

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Leu Pro Leu Val Tyr Thr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 22

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

ES 2 653 664 T3

<400> 22

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 23

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

<400> 23

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

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

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

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

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Phe Asn Trp Phe Tyr Arg Leu Ala Phe Val Asn Pro Asp
100 105 110

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

10

ES 2 653 664 T3

<210> 24
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 24
 Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 Arg Val Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala His Ile Asp Trp Asn Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser
 50 55 60
 Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
 65 70 75 80
 Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Glu Asp Arg Leu Leu Gly Gly Tyr Gly Tyr Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 25
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 25
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Gly Asn
 20 25 30

ES 2 653 664 T3

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

Gly Asp Tyr His Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Gly Arg
 50 55 60

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

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

Gln Tyr His Trp Gly Leu Ala Trp Thr Gly Phe Asp Asn Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 26
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 26
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 27
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

ES 2 653 664 T3

<400> 27

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

<210> 28

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

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

<210> 29

<211> 124

5

10

ES 2 653 664 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

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

5

<210> 30

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

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

10

ES 2 653 664 T3

<210> 31
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5 <400> 31
 gatatcgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
 tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt gcttatgtgt cttggtacca gcagcatccc 120
 ggggaaggcgc cgaacttat gatttatgag gtttcttctc gtccctcagg cgtgagcaac 180
 cgttttagcg gatccaaaag cggcaacacc gcgagcctga ccattagcgg cctgcaagcg 240
 gaagacgaag cggattatta ttgctcttct tatgatctta ctccctcctgg taaggtgttt 300
 ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cag 333

<210> 32
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <400> 32
 gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgccac caggtcagac cgcgcgtatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatat tggtcattat tatgtttctt ggtaccagca gaaaccggg 120
 caggcgcagcag ttcttgtgat ttatggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg cgcttctgat gttggttctc ttgatgtgtt tggcggcggc 300
 acgaagttaa ccgttcttgg ccag 324

<210> 33
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

15 <400> 33
 gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgagacc 60
 ctgagctgca gacgagcca gactggttct acttcttctc tggcttggtc ccagcagaaa 120
 ccaggccaag caccgcgtct attaatttat gatgcttcta agcgtgcaac tggggtccc 180
 gcgcgtttta gcggctctgg atccggcacg gattttaccg tgaccattag cagcctggaa 240
 cctgaagact ttgcgactta ttattgcat cagtattata acgttcctca tacctttggc 300
 cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg 330

<210> 34
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

20

ES 2 653 664 T3

<400> 34
 gatatcgtgc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60
 tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aataattatg tgtcttggtta ccagcagttg 120
 cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat ggtgatgatc agcgtccctc aggcgtgccg 180
 gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240
 agcgaagacg aagcggatta ttattgccag tcttatggta cttttcttc ttttgtgttt 300
 ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cag 333

<210> 35
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 35
 gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgca gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcagcca gaatatttct cagtggctga attggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttctaatt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgttttagcg gctctggatc cggcactgat ttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cgacttatta ttgccagcag tattatgatc ttcctaatac ctttggccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

10

<210> 36
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 36
 gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatct tcgtcattat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcggcag ttcttgtgat ttatggtgat tctaagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgag accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagacttat actggtggtg cttctcttgt gtttggcggc 300
 ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

15

<210> 37
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 37
 gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatat tggtcattat tatgtttctt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcggcag ttcttgtgat ttattctgat tctaactcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgag accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagtcttat aatggtactt atgtgtttgg cggcggcacg 300

20

aagttaaccg ttcttggcca g 321

ES 2 653 664 T3

<210> 38
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5 <400> 38
 gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccggcgga acgtgcgacc 60
 ctgagctgca gagcgagcca gtctgtttct tcttcttatac tggcttggta ccagcagaaa 120
 ccaggtcaag caccgcgtct attaatttat ggtgcttctt ctctgcaac tggggtcccg 180
 gcgcgtttta gcggctctgg atccggcaag gattttacc tgaccattag cagcctggaa 240
 cctgaagact ttgcggttta ttattgccag cagggttata attctccttt tacctttggc 300
 cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg 330

<210> 39
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <400> 39
 gatatcgaac tgaccagacc gccttcagtg agcgttgca caggtcagac cgcgcgtatc 60
 tcgtgtagcg gcgattctct tggttcttat tatgttcatt ggtaccagca gaaaccggg 120
 caggcgcag ttcttctgat tggatgat actaagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg cggttctcgt actggttata ataattcttt tgtgtttggc 300
 ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag 330

<210> 40
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

15 <400> 40
 gatatcgaac tgaccagacc gccttcagtg agcgttgca caggtcagac cgcgcgtatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatct tggtcattat tatgtttctt ggtaccagca gaaaccggg 120
 caggcgcag ttcttctgat ttatgatgat tctgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg cggtgcttat gctatgcata tgactgtgtt tggcggcggc 300
 20 acgaagttaa ccgttcttgg ccag 324

<210> 41
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

ES 2 653 664 T3

	<400> 41		
	gatatcgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc	60	
	tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg gctattaatt atgtgtcttg gtaccagcag	120	
	catcccggga aggcgccgaa accttatgatt tatgatgta ataagcgtcc ctcaggcgtg	180	
	ccggatcggt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgca gcctgacat tagcggcctg	240	
	caagcgaag acgaagcga ttattattgc gttcttata ctatgcaggt tggttcttat	300	
	gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccggt cttggccag	339	
	<210> 42		
5	<211> 327		
	<212> ADN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 42		
	gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgccac caggtcagac cgcgcgtatc	60	
	tcgtgtagcg gcgataatat tggtcattat tatgctcatt ggtaccagca gaaaccggg	120	
	caggcggcag ttgttgtgat ttatgatgat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc	180	
	tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa	240	
	gacgaagcgg attattattg ccaggcttat actggtgatg gtggctcgtg gtttggcggc	300	
	ggcacgaagt taaccgttct tggccag	327	
	<210> 43		
10	<211> 330		
	<212> ADN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 43		
	gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgccac caggtcagac cgcgcgtatc	60	
	tcgtgtagcg gcgataatct tggttctaag gttgttctt ggtaccagca gaaaccggg	120	
	caggcggcag ttcttgtgat ttattatgat aataagcgtc cctcaggcat cccggaacgc	180	
	tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa	240	
	gacgaagcgg attattattg ccagcttat acttttgagt ctggttctgt tgtgttggc	300	
	ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag	330	
	<210> 44		
15	<211> 324		
	<212> ADN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 44		
	gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgccac caggtcagac cgcgcgtatc	60	
	tcgtgtagcg gcgataatct tggtcattat tatgttgatt ggtaccagca gaaaccggg	120	
	caggcggcag ttcttgtgat ttatgctgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc	180	
	tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa	240	
	gacgaagcgg attattattg ctcttcttat tctcagcagt ctatggtgtt tggcggcggc	300	
20	acgaagttaa ccgttcttgg ccag	324	

ES 2 653 664 T3

<210> 45
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5 <400> 45
 gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatct tggtaatctt tatgttcatt ggtaccagca gaaaccggg 120
 caggcgcagc ttcttctgat ttatgaggat tctaactcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 ttttagcggat ccaacagcgg caacaccggc acctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ctcttcttgg gatatgtatc gtactatttt tgtgtttggc 300
 ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag 330

<210> 46
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 46
 Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Ala Tyr
 20 25 30
 Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile
 35 40 45
 Tyr Glu Val Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
 65 70 75 80
 Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Leu Thr Pro Pro
 85 90 95
 Gly Lys Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 47
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

ES 2 653 664 T3

<400> 47

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

<210> 48

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

<400> 48

Asp 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 Thr Gly Ser Thr Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Tyr Asn Val Pro
 85 90 95
 His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 100 105 110

<210> 49

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

ES 2 653 664 T3

<400> 49

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

5

<210> 50
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 50

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 Asn Ile Ser Gln Trp
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly 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
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asp Leu Pro Asn
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 100 105

10

<210> 51
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 653 664 T3

<400> 51

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

5

<210> 52
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 52

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

10

<210> 53
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 653 664 T3

<400> 53

Asp 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 Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

5

<210> 54

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

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

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

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

Asp Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Arg Thr Gly Tyr Asn Asn Ser
85 90 95

10

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

<210> 55

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 653 664 T3

<400> 55

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly His Tyr Tyr Val
 20 25 30

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Tyr Ala Met His Met Thr Val
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105

5

<210> 56
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 56

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Ile
 20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

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

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

Val Gly Ser Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

10

Gln
 <210> 57
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 653 664 T3

<400> 57

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

<210> 58

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

<400> 58

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

<210> 59

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

ES 2 653 664 T3

<400> 59

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly His Tyr Tyr Val
20 25 30

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

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

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 60

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

<400> 60

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

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Asp Met Tyr Arg Thr Ile
85 90 95

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

10

<210> 61

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 653 664 T3

<400> 61

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 62

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

<400> 62

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

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

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

Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

10

<210> 63

<211> 120

ES 2 653 664 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

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

5

<210> 64

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

10

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

ES 2 653 664 T3

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 66

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

5 <210> 67
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 67

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

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

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr
85 90 95

Pro Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

10 <210> 68
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

ES 2 653 664 T3

<400> 68

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

<210> 69

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

<400> 69

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp 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 Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

10

<210> 70

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 653 664 T3

<400> 70

Asp 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 Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 71

<211> 300

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Met Ala Asn Cys Glu Phe Ser Pro Val Ser Gly Asp Lys Pro Cys Cys
1 5 10 15

Arg Leu Ser Arg Arg Ala Gln Leu Cys Leu Gly Val Ser Ile Leu Val
20 25 30

5

ES 2 653 664 T3

Leu Ile Leu Val Val Val Leu Ala Val Val Val Pro Arg Trp Arg Gln
 35 40 45

Gln Trp Ser Gly Pro Gly Thr Thr Lys Arg Phe Pro Glu Thr Val Leu
 50 55 60

Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Ile His Pro Glu Met Arg His Val
 65 70 75 80

Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys Gly Ala Phe Ile Ser Lys
 85 90 95

His Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr Gln Pro Leu Met Lys Leu
 100 105 110

Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile Leu Leu Trp Ser Arg Ile
 115 120 125

Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val Gln Arg Asp Met Phe Thr
 130 135 140

Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Tyr Leu Ala Asp Asp Leu Thr Trp Cys
 145 150 155 160

Gly Glu Phe Asn Thr Ser Lys Ile Asn Tyr Gln Ser Cys Pro Asp Trp
 165 170 175

Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser Val Phe Trp Lys Thr Val
 180 185 190

Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp Val Val His Val Met Leu
 195 200 205

Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys Asn Ser Thr Phe Gly Ser
 210 215 220

Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys Val Gln Thr Leu Glu Ala
 225 230 235 240

Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser Arg Asp Leu Cys Gln Asp
 245 250 255

Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile Ser Lys Arg Asn Ile Gln
 260 265 270

Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp Lys Phe Leu Gln Cys Val
 275 280 285

Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser Glu Ile
 290 295 300

<210> 72
 <211> 1317
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

ES 2 653 664 T3

<400> 72
caggtggaat tgggtggaatc tggaggatcc ctgaaactct cctgtgcagc ctcaggattc 60
gattttagta gatcctggat gaattgggtc cggcaggctc caggaaaagg gctagaatgg 120
attggagaaa ttaatccaga tagcagtacg ataaactata cgacatctct aaaggataaa 180
ttcatcatct ccagagacaa cgccaaaaat acgctgtacc tgcaaatgac caaagtgaga 240
tctgaggaca cagcccttta ttactgtgca agatatggta actggtttcc ttattggggc 300
caagggactc tggtcactgt cagctcagcc tccaccaagg gtccatcggc cttccccctg 360
gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420
tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480
accttccccg ctgtcctaca gtccctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540
ccctccagca gcttggggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacia gccccagcaac 600
accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660
tgcccagcac ctgaaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720
gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtccatcgcg tgggtgtgga cgtgagccac 780
gaagaccctg aggtcaagtt caactgttac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccggg tggtcagcgt cctcacgcgc 900
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctcca caaagccctc 960
ccagccccc tggagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacagggtg 1020
tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080
gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140
aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200
aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260
catgaggctc tgcaacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1317

<210> 73
<211> 642
<212> ADN
<213> Homo sapiens

ES 2 653 664 T3

<400> 73
gatatcctga tgaccagtc tcaaaaaatc atgcccacat cagtgggaga cagggtcagc 60
gtcacctgca aggccagtc aatgtggat actaatgtag cctggatca acagaaacca 120
ggacagtctc ctaaagcact gatttactcg gcatcctacc gatacagtgg agtccctgat 180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaccaa tgtgcagtct 240
gaggacttgg cagagtattt ctgtcagcaa tatgacagct atcctctcac gttcgggtgt 300
gggaccaagc tggacctgaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcc 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtca ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 74
<211> 1500
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 74
tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg 60
actcacgggg atttccaagt ctccaccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc 120
aaaatcaacg ggactttcca aatgtcgtg acaactcgc ccattgacg caaatgggag 180
gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaaccca 240
ctgcttactg gcttatcgaa attaatacga ctactatag ggagaccca gctggctagc 300
gccaccatga aacacctgtg gttcttctc ctgctgggtg cagctcccag atgggtcctg 360
tcccaggtgg aattctgcag gcggttagct cagcctccac caagggtcca tcggtcttc 420
ccctggcacc ctctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctggc tgcctgtgca 480
aggactactt cccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgcctg accagcggcg 540
tgcacacctt cccggtgtc ctacagctct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga 600
ccgtgcctc cagcagcttg ggcaccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca 660
gcaacaccaa ggtggacaag aaagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc 720
caccgtgcc agcacctgaa ctctggggg gaccgtcagt ctctctctc ccccaaaac 780
ccaaggacac cctcatgatc tcccggacc ctgaggtcac atgctggtg gtggacgtga 840
gccacgaaga cctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg 900

5

10

ES 2 653 664 T3

ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgggtggtc agcgtcctca 960
 ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag 1020
 ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac 1080
 aggtgtacac cctgccccca tcccggtatg agctgaccaa gaaccaggtc agcctgacct 1140
 gcctgggtcaa aggcttctat ccagcgcaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc 1200
 cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct 1260
 acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg 1320
 tgatgcatga ggctctgcac aacctactaca cgcagaagag cctctccctg tctccgggta 1380
 aatgagggcc cgtttaaacc cgctgatcag cctcactgtg gccttctagt tgccagccat 1440
 ctgttgtttg ccctccccc gtgccttcct tgacctgga aggtgccact cccactgtcc 1500

5 <210> 75
 <211> 800
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (307)..(705)

10 <400> 75
 tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg 60
 actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc 120
 aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatgggag 180
 gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaaccca 240
 ctgcttactg gcttatcgaa attaatacga ctactatag ggagacccaa gctggctagc 300
 gccacc atg gtg ttg cag acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg 348
 Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp
 1 5 10
 atc tct ggt gcc tac ggg gat atc gtg atg att aaa cgt acg gtg gct 396
 Ile Ser Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Met Ile Lys Arg Thr Val Ala
 15 20 25 30
 gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct 444
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 35 40 45
 gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag 492
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 50 55 60
 gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa tcg ggt aac tcc 540
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 65 70 75
 cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc acc tac agc ctc 588

ES 2 653 664 T3

```

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
      80                      85                      90

agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc 636
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
      95                      100                      105                      110

tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg ccc gtc aca aag 684
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
      115                      120                      125

agc ttc aac agg gga gag tgt taggggcccg tttaaacccg ctgatcagcc 735
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
      130

tcgactgtgc cttctagttg ccagccatct gttgtttgcc cctccccgt gccttcattg 795

accct 800

<210> 76
<211> 800
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (307)..(384)

<220>
<221> CDS
<222> (386)..(712)

<400> 76
tcgctattac catggtgatg cgggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg 60

actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc 120

aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgtg acaactccgc cccattgacg caaatgggcg 180

gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaaccca 240

ctgcttactg gcttatcgaa attaatacga ctcaactatag ggagacccaa gctggctagc 300

gccacc atg gcc tgg gct ctg ctg ctc ctc acc ctc ctc act cag ggc 348
      Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly
      1                      5                      10

aca gga tcc tgg gct gat atc gtg atg cac gaa gtt a acc gtc cta ggt 397
Thr Gly Ser Trp Ala Asp Ile Val Met His Glu Val Thr Val Leu Gly
      15                      20                      25                      30

cag ccc aag gct gcc ccc tcg gtc act ctg ttc ccg ccc tcc tct gag 445
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
      35                      40                      45

gag ctt caa gcc aac aag gcc aca ctg gtg tgt ctc ata agt gac ttc 493
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
      50                      55                      60

tac ccg gga gcc gtg aca gtg gcc tgg aag gga gat agc agc ccc gtc 541
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Gly Asp Ser Ser Pro Val

```

5

10

ES 2 653 664 T3

	65		70		75		
aag gcg gga gtg gag acc acc aca ccc tcc aaa caa agc aac aac aag							589
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys							
	80		85		90		
tac gcg gcc agc agc tat ctg agc ctg acg cct gag cag tgg aag tcc							637
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser							
	95		100		105		110
cac aga agc tac agc tgc cag gtc acg cat gaa ggg agc acc gtg gag							685
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu							
		115		120		125	
aag aca gtg gcc cct aca gaa tgt tca taggggccg tttaaaccg							732
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser							
	130		135				

ctgatcagcc tgcactgtgc cttctagtgc ccagccatct gttgtttgcc cctccccgt 792
gccttcct 800

5

<210> 77
<211> 360
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 77	
caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg	60
agctgcgagg cctccggatt taccttttct tcttattata tgaattgggt gcgccaagcc	120
cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgtg attaatatgg agtctactcg tatttattat	180
gctgattctg ttaagggctg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatcct	300
cctcttgttt atactggttt tgcttattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca	360

10

<210> 78
<211> 360
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 78	
caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg	60
agctgcgagg cctccggatt taccttttct tcttattata tgaattgggt gcgccaagcc	120
cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgtg atttctcatg atggtaatgt taagtattat	180
gctgattctg ttaagggctg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatcct	300
cctcttgttt atactggttt tgcttattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca	360

15

<210> 79
<211> 360
<212> ADN
<213> Homo sapiens

ES 2 653 664 T3

<400> 79
 caggtgcaat tggtagaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttattata tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctggaaggt gtctcgagt ggtgagcgt atttctatga atggtgatta tatttcttat 180
 gctgattctg ttaagggctg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatcct 300
 cctcttgttt atactggttt tgcttattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360

 <210> 80
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 80
 caggtgcaat tggtagaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttattata tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctggaaggt gtctcgagt ggtgagcgt attaatcttt ctggttctgc taagtattat 180
 gctgattctg ttaagggctg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatcct 300
 cctcttgttt atactggttt tgcttattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360

 <210> 81
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 81
 caggtgcaat tggtagaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttattata tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctggaaggt gtctcgagt ggtgagcgt atttcttcta atggtgatat tacttattat 180
 gctgattctg ttaagggctg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatcct 300
 cctcttgttt atactggttt tgcttattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360

 <210> 82
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 82
 caggtgcaat tggtagaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttattata tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctggaaggt gtctcgagt ggtgagcgt atttctacta atggttgca gacttattat 180
 gctgattctg ttaagggctg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatcct 300
 cctcttgttt atactggttt tgcttattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360

ES 2 653 664 T3

<210> 83
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5 <400> 83
 cagggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttattata tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgt attaatatga ttggtaatgt tactaattat 180
 gctgattctg ttaagggctg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgt attattgcgc gcgtgatctt 300
 cctcttgttt ataactggtt tgcttattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360

<210> 84
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <400> 84
 cagggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttattata tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagctat attaatccta atggatgat gactaattat 180
 gctgattctg ttaagggctg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgt attattgcgc gcgtgatctt 300
 cctcttgttt ataactggtt tgcttattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360

<210> 85
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

15 <400> 85
 cagggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttattata tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgtt atttctcctg gtggtgaggc taagtcttat 180
 gctgattctg ttaagggctg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgt attattgcgc gcgtgatctt 300
 20 cctcttgttt ataactggtt tgcttattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360

<210> 86
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

ES 2 653 664 T3

<400> 86
 caggtgcaat tggtagaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttattata tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgt atttctggta atggtggtca tacttattat 180
 gctgattctg ttaagggctg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgt attattgcgc gcgtgatcct 300
 cctcttgttt atactggttt tgcttattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360

 <210> 87
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 87
 caggtgcaat tggtagaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttattata tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgt atttctatgg atggtgttta taagtattat 180
 gctgattctg ttaagggctg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgt attattgcgc gcgtgatcct 300
 cctcttgttt atactggttt tgcttattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360

 <210> 88
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 88
 caggtgcaat tggtagaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttattata tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgt atttctaata atggtaatgt tacttattat 180
 gctgattctg ttaagggctg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgt attattgcgc gcgtgatcct 300
 cctcttgttt atactggttt tgcttattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360

 <210> 89
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 89
 caggtgcaat tggtagaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttattata tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgt atttctatgc atggtgatac tacttattat 180
 gctgattctg ttaagggctg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgt attattgcgc gcgtgatcct 300
 cctcttgttt atactggttt tgcttattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360

ES 2 653 664 T3

<210> 90
 <211> 369
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5 <400> 90
 caggtgcaat tggtagaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttatgcta tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagccat attcgtaaga agaatacttc ttatactact 180
 gagtatgctg cttctgttaa gggcgtttt accatttcac gtgataattc gaaaaacacc 240
 ctgtatctgc aatgaacag cctgcgtgcg gaagatacgg ccgtgtatta ttgcgcgct 300
 gaggatggtt cttatatgac tgattatfff gcttattggg gcccaaggcac cctggtgacg 360
 gtttagctca 369

<210> 91
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <400> 91
 caggtgcaat tggtagaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttatgcta tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcaat attcagcgtg ttggttctac ttattatgct 180
 gattctgtta agggcgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240
 caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacgg gccgtgtatt attgcgcgcg tgaggatggt 300
 tcttatatga ctgattatff tgcttattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360

<210> 92
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

ES 2 653 664 T3

<400> 92

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

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

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

Ser Gly Ile Asn Met Glu Ser Thr Arg Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Leu Pro Leu Val Tyr Thr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 93

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

<400> 93

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Leu Pro Leu Val Tyr Thr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

10

<210> 94

<211> 120

ES 2 653 664 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

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

5

<210> 95

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

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

10

ES 2 653 664 T3

<210> 96
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 96
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

 Ala Arg Asp Leu Pro Leu Val Tyr Thr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 97
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

ES 2 653 664 T3

<400> 97

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Leu Pro Leu Val Tyr Thr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 98

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

<400> 98

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

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

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

Ser Ala Ile Asn Met Ile Gly Asn Val Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Leu Pro Leu Val Tyr Thr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

10

<210> 99

<211> 120

ES 2 653 664 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

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

5

<210> 100

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 100

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

10

ES 2 653 664 T3

<210> 101
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 101
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

 Ala Arg Asp Leu Pro Leu Val Tyr Thr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 102
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

ES 2 653 664 T3

<400> 102

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Met Asp Gly Val Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Leu Pro Leu Val Tyr Thr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 103

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

<400> 103

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Leu Pro Leu Val Tyr Thr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

10

<210> 104

<211> 120

ES 2 653 664 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

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

5

<210> 105

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

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

10

ES 2 653 664 T3

35

40

45

Ser His Ile Arg Lys Lys Asn Thr Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
50 55 60

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

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

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

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

<210> 106

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

<400> 106

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 107

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

10

ES 2 653 664 T3

<400> 107
gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataatat tggtcattat tatgtttctt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgcagcag ttcttgtgat ttattctgat tctaactcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgog acctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagtctgct gataattttc cttttgtggt tggcggcggc 300
acgaagttaa ccgtcctagg tcag 324

5

<210> 108
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 108
gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataatat tggtcattat tatgtttctt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgcagcag ttcttgtgat ttattctgat tctaactcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgog acctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagtcttat actatgtctg atgttcttgt tgtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt cctaggtcag 330

10

<210> 109
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 109
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly His Tyr Tyr Val
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Ser Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Asn Phe Pro Phe Val
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

15

<210> 110
<211> 110

ES 2 653 664 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

```

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

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

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

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

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

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

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

```

5

<210> 111

<211> 363

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 111

```

cagggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg      60
agctgcaaag cctccggata tacctttact tcttattcta ttaattgggt cgcceaagcc      120
cctgggcagg gtctcgagt gatggctat atcgatccga atcgtggcaa tacgaattac      180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat      240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgagtat      300
atatttttta ttcatggtat gcttgathtt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc      360
tca                                               363

```

10

<210> 112

<211> 366

<212> ADN

<213> Homo sapiens

ES 2 653 664 T3

<400> 112
cagggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct aattatggta tgcattgggt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcaat atccgttctg atggtagctg gacctattat 180
gcg gatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa cacctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgtg attattgcgc gcgtcgttat 300
tgggtctaagt ctcatgcttc tgttactgat tattggggcc aaggcaccct ggtgacggtt 360
agctca 366

5

<210> 113
<211> 366
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 113
cagggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttatggta tgcattgggt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcaat atctattctg atggtagcaa taccttttat 180
gcg gatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa cacctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgtg attattgcgc gcgtaatatg 300
tatcgttggc cttttcatta tttttttgat tattggggcc aaggcaccct ggtgacggtt 360
agctca 366

10

<210> 114
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 114
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
Ser Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Asp Pro Asn Arg Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

ES 2 653 664 T3

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp 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

Ala Arg Glu Tyr Ile Tyr Phe Ile His Gly Met Leu Asp Phe Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 115

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

<400> 115

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Tyr Trp Ser Lys Ser His Ala Ser Val Thr Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 116

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 116

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

ES 2 653 664 T3

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Met Tyr Arg Trp Pro Phe His Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

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

<210> 117
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 117
 gatatcgtga tgaccagag cccactgagc ctgccagtga ctccgggcca gcctgcgagc 60
 attagctgca gaagcagcca aagcctgctt tttattgatg gcaataatta tctgaattgg 120
 tacctcaaaa aaccagggtca aagcccgag ctattaattt atcttggttc taatcgtgcc 180
 agtgggggcc cggatcggtt tagcggctct ggatccggca cggattttac cctgaaaatt 240
 agccgtgtgg aagctgaaga cgtgggcgtg tattattgcc agcagtattc ttctaagtct 300
 gctacctttg gccagggtac gaaagttgaa attaaacgta cg 342

<210> 118
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10

<400> 118
 gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcca gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcgagcca ggatatttct gcttttctga attggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttataag gtttctaatt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cgacttatta ttgccagcag gcttattctg gttctattac ctttgccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

15

<210> 119
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

20

ES 2 653 664 T3

<400> 119
gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataatat tggtaataag tatgtttctt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgcagc ttgttgatg ttatggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccggg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ctcttcttat gattcttctt attttgtgtt tggcggcggc 300
acgaagttaa ccgttcttgg ccag 324

<210> 120
<211> 114
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5

<400> 120
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Phe Ile
20 25 30
Asp Gly Asn Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
85 90 95
Ser Ser Lys Ser Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr

<210> 121
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10

ES 2 653 664 T3

<400> 121

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

<210> 122

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

<400> 122

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

10

<210> 123

<211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

ES 2 653 664 T3

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 123
atggccaact gcgagttcag c 21

5 <210> 124
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 124
tcagatctca gatgtcaag atgaatc 27

15 <210> 125
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

20 <400> 125
ttgtaccag gtggcgccag cagtg 25

<210> 126
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 126
ttgtacat ggccaactgc gag 23

30 <210> 127
<211> 29
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

35 <400> 127
ccgatatcag atctcagatg tgcaagatg 29

<210> 128
<211> 28
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 128
ccgatatcga tctcagatgt gcaagatg 28

ES 2 653 664 T3

<210> 129
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 129
 Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
 1 5 10 15
 Val Leu Ser Gln Val Glu Phe Cys Arg Arg Leu Ala Gln
 20 25

10 <210> 130
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 130
 Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
 1 5 10 15
 Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Met Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 20 25 30
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 35 40 45
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 50 55 60
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 65 70 75 80
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 85 90 95
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 100 105 110
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 115 120 125
 Asn Arg Gly Glu Cys
 130

15 <210> 131
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 131
 Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly
 1 5 10 15
 Ser Trp Ala Asp Ile Val Met His Glu Val
 20 25

20 <210> 132
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 653 664 T3

<400> 132

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp 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

Ala Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 133

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

<400> 133

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

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

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

Ser Asn Ile Ser Tyr Leu Ser Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 134

<211> 109

ES 2 653 664 T3

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 134

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly His Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

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

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

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

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

5

<210> 135
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 135

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

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

Leu Ala Trp 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 Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

10

<210> 136
<211> 114
<212> PRT
<213> Homo sapiens

ES 2 653 664 T3

<400> 136

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His
85 90 95

Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr

5

<210> 137

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (86)

<223> Thr o Val

<400> 137

Asp 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 Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

ES 2 653 664 T3

<210> 138
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5

<400> 138
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

ES 2 653 664 T3

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

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

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 139
<211> 109

ES 2 653 664 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

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

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo específico anti-CD38 humano que comprende:
 - (i) una región H-CDR1, H-CDR2 y H-CDR3 descrita en SEQ ID NO: 21, y una región L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 descrita en SEQ ID NO: 51;
 - 5 (ii) una cadena pesada variable de SEQ ID NO: 21, y una cadena ligera variable de SEQ ID NO: 51; o
 - (iii) una cadena pesada variable codificada por SEQ ID NO: 6, y una cadena ligera variable codificada por SEQ ID NO: 36.
2. El anticuerpo según la reivindicación 1, en donde el anticuerpo es una IgG, preferiblemente IgG1.
3. Una composición de ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico o una pluralidad de secuencias de ácido nucleico que codifican el anticuerpo según la reivindicación 1 o 2.
- 10 4. Una composición de vector que comprende un vector o una pluralidad de vectores que comprenden la secuencia de ácido nucleico o una pluralidad de secuencias de ácido nucleico según la reivindicación 3.
5. Una célula que comprende la composición de vector según la reivindicación 4, en donde opcionalmente la célula es una célula bacteriana o una célula de mamífero.
- 15 6. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo según la reivindicación 1 o 2 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. El anticuerpo según la reivindicación 1 o 2, para uso en el tratamiento de una enfermedad hematológica o una enfermedad inflamatoria.
- 20 8. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo según la reivindicación 1 o 2 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de una enfermedad hematológica o una enfermedad inflamatoria.
9. El anticuerpo para uso según la reivindicación 7 o la composición farmacéutica para uso según la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad hematológica se toma a partir de la lista de mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda y leucemia linfocítica aguda.
- 25 10. El anticuerpo para uso según la reivindicación 7 o la composición farmacéutica para uso según la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad inflamatoria se toma a partir de la lista de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.
- 30 11. Un método *in vitro* para inducir la destrucción específica de células tumorales que expresan CD38, en donde dicha destrucción específica se produce mediante una reticulación de CD38, que comprende la etapa de incubar dichas células en presencia de una cantidad suficiente del anticuerpo según la reivindicación 1 o 2.
12. Un método para detectar la destrucción específica de células tumorales que expresan CD38, mediante una reticulación de CD38, en un sujeto al que se ha administrado el anticuerpo según la reivindicación 1 o 2, que comprende la etapa de detectar *in vitro* la actividad destructora específica de dicho anticuerpo, en donde opcionalmente las células tumorales son de origen humano, de cerdo enano o de conejo.
- 35 13. Un método para detectar la presencia de CD38 en un tejido o una célula originaria de cerdo enano puesto en contacto con el anticuerpo según la reivindicación 1 o 2, que comprende la etapa de detectar *in vitro* la unión específica de dicho anticuerpo con dichas células de cerdo enano con CD38, en donde dicho anticuerpo también es capaz de unirse específicamente a CD38 de origen humano, en donde opcionalmente el CD38 originario de cerdo enano está comprendido dentro de un tipo de célula aislada seleccionada a partir del grupo que consiste en monocito de sangre periférica, eritrocito, linfocito, timocito, célula muscular, célula del cerebelo, célula del páncreas, célula de ganglio linfático, célula de las amígdalas, célula del bazo, célula de la próstata, célula de la piel y una célula de la retina.
- 40 14. Un método para detectar CD38 en un eritrocito que expresa CD38 puesto en contacto con el anticuerpo según la reivindicación 1 o 2, que comprende la etapa de detectar *in vitro* la unión de específica de dicho anticuerpo a dichos eritrocitos que expresan CD38, en donde dicho anticuerpo también es capaz de unirse específicamente a CD38 humano procedente de una célula o tejido distinto a los eritrocitos humanos, en donde opcionalmente el anticuerpo también es capaz de unirse específicamente a CD38 humano procedente de una célula que es un linfocito humano.
- 45 15. Una composición de diagnóstico que comprende el anticuerpo según la reivindicación 1 o 2 y un vehículo o excipiente aceptable.

Figura 1a

ADN de la cadena pesada variable

3076_VH1A (SEQ ID NO: 1):

CAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGC
AAAGCCTCCGGAGGCACCTTTTCTTCTAATGCTATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTC
TCGAGTGGATGGGCAATATCTGGCCGATTTTGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCC
GGGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCG
AAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTAATGGTTATCTTGATACTAATACTTATATTGATTATTGG
GCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

3078_VH3 (SEQ ID NO: 2):

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
GCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTTCTGATTATGCTATGTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGG
GTCTCGAGTGGGTGAGCGCTATCCGTTATGATGGTAGCAATACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGG
CCGTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGG
AAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTTATTATTCTGGTATTTATCAGCATATTGATTATTGGGGC
CAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

3081_VH3 (SEQ ID NO: 3):

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
GCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTTCTTCTTATGCTCTTCATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGG
TCTCGAGTGGGTGAGCTCTATCTCTGGTCTTGGTAGCACTACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGC
CGTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGA
AGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTTATCATTATGAGTATCATTATTTTCTTCTGGTTTTGATAA
TTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

3085_VH1A (SEQ ID NO: 4):

CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCGTGAAAGTGAGCTG
CAAAGCCTCCGGATATACCTTTACTGGTTATTATATTAATTGGGTCCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGT
CTCGAGTGGATGGGCTGGATCTTCCGAATGGTGGCTCTACGGGTTACGCGCAGAAGTTTCAGGGC
CGGGTGACCATGACCCGTGATACCAGCATTAGCACCGCGTATATGAACTGAGCAGCCTGCGTAGC
GAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGGTAATATTTTATTTTATTGATTATTGGGGCCAAGGCAC
CCTGGTGACGGTTAGCTCA

3086_VH3 (SEQ ID NO: 5):

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
GCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTACTTCTTATTATATGCATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGG
TCTCGAGTGGGTGAGCTATATCGATTCTTCTGGTAGCTCTACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGC
CGTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGA
AGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTACGCTTATGCCTTTTGGTGGTTATTTTATGATTATTGGGGC
CAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

3087_VH3 (SEQ ID NO: 6):

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
GCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTTCTTCTTATTATATGAATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGG

TCTCGAGTGGGTGAGCGGTATCTCTGGTGATCCTAGCAATACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGC
CGTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGA
AGATACGGCCGTGATTATTGCGCGCGTGATCTTCTCTTGTATACTGGTTTTGCTTATTGGGGCC
AAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

3088_VH3 (SEQ ID NO: 7):

CAGGTGCAATTGGTGAAAGCGGGCGGGCCCTGGTGAAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
GCGCGGCCCTCCGATTTACCTTTTCTTCTTATGCTATGAATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGG
GTCTCGAGTGGGTGAGCGGTATCTTCTTGGGGTAGCTCTACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGG
CCGTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGG
AAGATACGGCCGTGATTATTGCGCGCGTGAGGATGGTTCTTATATGACTGATTATTTGCTTATTGG
GGCAAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

3089_VH2 (SEQ ID NO: 8):

CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCCTGACCCTGACCTGT
ACCTTTTCCGGATTTAGCCTGTCTTCTGATGGTATGGGTGTGGTTGGATTGCGCAGCCGCTGGGA
AAGCCCTCGAGTGGCTGGCTCTTATCGATTGGGATGATGATAAGCGTTATAGCACCAGCCTGAAAAC
GCGTCTGACCATTAGCAAAGATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGCTGACTATGACCAACATGGACCCG
GTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGCGTTTTAATTGGTTTTATCGTCTTGTCTTTGTTAATCCTGAT
GTTTGGGGCAAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

3101_VH2 (SEQ ID NO: 9):

CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCCTGACCCTGACCTGT
ACCTTTTCCGGATTTAGCCTGTCTACTTCTCGTGTGGTGTGTCTTGGATTGCGCAGCCGCTGGGA
AAGCCCTCGAGTGGCTGGCTCATATCGATTGGAATGATGATAAGTATTATAGCACCAGCCTGAAAAC
GCGTCTGACCATTAGCAAAGATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGCTGACTATGACCAACATGGACCCG
GTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGCGTGAGGATCGTCTTCTTGGTGGTTATGGTTATGATGTTT
GGGGCAAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

3102_VH4 (SEQ ID NO: 10):

CAGGTGCAATTGCAAGAAAGTGGTCCGGGCCTGGTGAAACCGGGCGAAACCCTGAGCCTGACCTG
CACCGTTTTCCGGAGGCAGCATTTCTGGTAATTATTGGTCTTGGATTGCGCAGGCCCTGGGAAGGG
TCTCGAGTGGATTGGCGATTATCATGGCTCTACCTATTATAATCCGAGCCTGAAAGGCCGGGTGACC
ATTAGCGTTGATACTTCGAAAAACCAGTTTAGCCTGAAACTGAGCAGCGTGACGGCGGAAGATACGG
CCGTGATTATTGCGCGCGTGAGCAGTATCATTGGGGTCTTGTGGACTGGTTTTGATAATTGGGG
CCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

3127_VH5 (SEQ ID NO: 11):

CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGC
AAAGGTTCCGGATATTCCTTTTCTACTTCTTGGGTTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGT
TCGAGTGGATGGGCATTATCGATCCGGATATTAGCTATACCTCTTATTCTCCGAGCTTTACAGGGCCA
GGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGGAG
CGATACGGCCATGATTATTGCGCGCGTTATCTTATGGGTCTTGGTTATGATGTTTGGGGCAAAGGC
ACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

3128_VH2 (SEQ ID NO: 12):

CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTCAAACCGACCCAAACCCTGACCCTGACCTGT
 ACCTTTTCCGGATTTAGCCTGTCTTCTTCTGGTATGTCTGTCTTGGATTCCGCCAGCCGCCTGGGA
 AAGCCCTCGAGTGGCTGGCTCGTATCTATTCTGATGATTCTAAGTCTTATAGCACCAGCCTGAAAAC
 GCGTCTGACCATTAGCAAAGATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGTGACTATGACCAACATGGACCCG
 GTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGCGTGTGCTCATTGGAATGGTCCTCTTTTTGATGTTGGG
 GCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

3129_VH3 (SEQ ID NO: 13):

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCCGGCCCTGGTCAAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
 GCGCGGCCCTCCGGATTTACCTTTTCTAATTATTCTATGAATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGG
 TCTCGAGTGGGTGAGCTATATCTATGGTGGTGGTAGCTATACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGC
 CGTTTTACCATTTACGTGATAATTGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGA
 AGATACGGCCGTGATTATTGCGCGCGTCAGGCTGGTATGATTTTGATGTTTGGGGCCAAGGCACC
 CTGGTGACGGTTAGCTCA

3130_VH4 (SEQ ID NO: 14):

CAGGTGCAATTGCAAGAAAGTGGTCCGGGCCTGGTCAAACCGGGCGAAACCCTGAGCCTGACCTG
 CACCGTTTCCGGAGGCAGCATTGGTTATTATTGGAATTGGATTCCGCCAGGCCCTGGGAAGGGTCT
 CGAGTGGATTGGCCATATCTCTCGTTTTGGCTCTACCAATTATAATCCGAGCCTGAAAGGCCGGGTG
 ACCATTAGCGTTGATACTTCGAAAAACAGTTTAGCCTGAAACTGAGCAGCGTGACGGCGGAAGATA
 CGGCCGTGATTATTGCGCGCGGGAGTATACTGGTAATGATTGGTATCGTCAGCAGGGTACGCATG
 CTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

3131_VH2 (SEQ ID NO: 15):

CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTCAAACCGACCCAAACCCTGACCCTGACCTGT
 ACCTTTTCCGGATTTAGCCTGTCTAATTCTGGTGTGGTGTGGGTTGGATTCCGCCAGCCGCCTGGGA
 AAGCCCTCGAGTGGCTGGCTGATATCTATTCTGATACTACTAAGCGTTATAGCACCAGCCTGAAAAC
 GCGTCTGACCATTAGCAAAGATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGTGACTATGACCAACATGGACCCG
 GTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGCGTATGGTGGGCTTATTTGATTATTGGGGCCAAGGCA
 CCCTGGTGACGGTTAGCTCA

6183_VH3 (SEQ ID NO: 77)

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCCGGCCCTGGTCAAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
 GCGCGGCCCTCCGGATTTACCTTTTCTTATTATATGAATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGG
 TCTCGAGTGGGTGAGCGTATTAATATGGAGTCTACTCGTATTTATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTC
 GTTTTACCATTTACGTGATAATTGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAA
 GATACGGCCGTGATTATTGCGCGCGTATCTTCTCTTGTATACTGGTTTTGCTTATTGGGGCCA
 AGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

6184_VH3 (SEQ ID NO: 78)

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCCGGCCCTGGTCAAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
 GCGCGGCCCTCCGGATTTACCTTTTCTTATTATATGAATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGG
 TCTCGAGTGGGTGAGCGTATTTCTCATGATGGTAATGTTAAGTATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTC
 GTTTTACCATTTACGTGATAATTGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAA
 GATACGGCCGTGATTATTGCGCGCGTATCTTCTCTTGTATACTGGTTTTGCTTATTGGGGCCA
 AGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

6185_VH3 (SEQ ID NO: 79)

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGGCGGCTGGTGAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
GCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTTCTTCTTATTATATGAATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGG
TCTCGAGTGGGTGAGCGCTATTTCTATGAATGGTGATTATTTTCTTATGCTGATTCTGTTAAGGGTC
GTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAA
GATACGGCCGTGATTATTGCGCGCGTGATCTTCCTCTTGTTFATACTGGTTTTGCTTATTGGGGCCA
AGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

6186_VH3 (SEQ ID NO: 80)

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGGCGGCTGGTGAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
GCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTTCTTCTTATTATATGAATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGG
TCTCGAGTGGGTGAGCGCTATTAATCTTTCTGGTCTGCTAAGTATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTC
GTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAA
GATACGGCCGTGATTATTGCGCGCGTGATCTTCCTCTTGTTFATACTGGTTTTGCTTATTGGGGCCA
AGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

6187_VH3 (SEQ ID NO: 81)

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGGCGGCTGGTGAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
GCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTTCTTCTTATTATATGAATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGG
TCTCGAGTGGGTGAGCGCTATTTCTTCTAATGGTGATTAATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTC
GTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAA
GATACGGCCGTGATTATTGCGCGCGTGATCTTCCTCTTGTTFATACTGGTTTTGCTTATTGGGGCCA
AGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

6188_VH3 (SEQ ID NO: 82)

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGGCGGCTGGTGAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
GCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTTCTTCTTATTATATGAATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGG
TCTCGAGTGGGTGAGCGCTATTTCTACTAATGGTTGGCAGACTTATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTC
GTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAA
GATACGGCCGTGATTATTGCGCGCGTGATCTTCCTCTTGTTFATACTGGTTTTGCTTATTGGGGCCA
AGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

6189_VH3 (SEQ ID NO: 83)

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGGCGGCTGGTGAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
GCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTTCTTCTTATTATATGAATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGG
TCTCGAGTGGGTGAGCGCTATTAATATGATTGGTAATGTTACTAATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTC
GTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAA
GATACGGCCGTGATTATTGCGCGCGTGATCTTCCTCTTGTTFATACTGGTTTTGCTTATTGGGGCCA
AGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

6190_VH3 (SEQ ID NO: 84)

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGGCGGCTGGTGAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
GCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTTCTTCTTATTATATGAATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGG
TCTCGAGTGGGTGAGCTATATTAATCCTAATGGTATGATGACTAATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTC
GTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAA
GATACGGCCGTGATTATTGCGCGCGTGATCTTCCTCTTGTTFATACTGGTTTTGCTTATTGGGGCCA
AGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

6192_VH3 (SEQ ID NO: 85)

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
GCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTCTTCTTATTATATGAATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGG
TCTCGAGTGGGTGAGCGTATTTCTCCTGGTGGTGAAGCTAAGTCTTATGCTGATTCTGTTAAGGGT
CGTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGA
AGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGATCTTCTCTTGTTTATACTGGTTTTGCTTATTGGGGCC
AAGCACCCCTGGTGACGGTTAGCTCA

6195_VH3 (SEQ ID NO: 86)

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
GCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTCTTCTTATTATATGAATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGG
TCTCGAGTGGGTGAGCGCTATTTCTGGAATGGTGGTCATACTTATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTC
GTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAA
GATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGATCTTCTCTTGTTTATACTGGTTTTGCTTATTGGGGCCA
AGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

6197_VH3 (SEQ ID NO: 87)

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
GCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTCTTCTTATTATATGAATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGG
TCTCGAGTGGGTGAGCGCTATTTCTATGGATGGTGTATAAGTATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTC
GTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAA
GATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGATCTTCTCTTGTTTATACTGGTTTTGCTTATTGGGGCCA
AGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

6200_VH3 (SEQ ID NO: 88)

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
GCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTCTTCTTATTATATGAATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGG
TCTCGAGTGGGTGAGCGCTATTTCTAATAATGGTAATGTTACTTATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTC
GTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAA
GATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGATCTTCTCTTGTTTATACTGGTTTTGCTTATTGGGGCCA
AGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

6201_VH3 (SEQ ID NO: 89)

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
GCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTCTTCTTATTATATGAATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGG
TCTCGAGTGGGTGAGCGCTATTTCTATGCATGGTGATACTACTTATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTC
GTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAA
GATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGATCTTCTCTTGTTTATACTGGTTTTGCTTATTGGGGCCA
AGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

6204_VH3 (SEQ ID NO: 90)

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
GCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTCTTCTTATTATATGAATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGG
GTCTCGAGTGGGTGAGCCATTTCTGAAGAAGAATACTTCTTATACTACTGAGTATGCTGCTTCTGTT
AAGGGTCGTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG

TGCGGAAGATACGGCCGTGATTATTGCGCGCGTGAGGATGGTTCTTATATGACTGATTATTTGCTT
ATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

6214_VH3 (SEQ ID NO: 91)

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
GCGCGGCCTCCGGATTACCTTTTCTTCTTATGCTATGAATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGG
GTCTCGAGTGGGTGAGCAATATTCAGCGTGTGGTTCTACTTATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTCGT
TTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGA
TACGGCCGTGATTATTGCGCGCGTGAGGATGGTTCTTATATGACTGATTATTTGCTTATTGGGGCC
AAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

3077_VH1B (SEQ ID NO: 111)

CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTAAAAAACCGGGCGCGAGCGTGAAAGTGAGCTG
CAAAGCCTCCGGATACCTTTACTTCTTATTCTATTAATTGGGTCCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGT
CTCGAGTGGATGGGCTATATCGATCCGAATCGTGGCAATACGAATTACGCCGAGAAGTTTCAGGGC
CGGGTGACCATGACCCGTGATACCAGCATTAGCACCCGTATATGGAAGTGAACAGCCTGCGTAGC
GAAGATACGGCCGTGATTATTGCGCGCGTGAGTATATTTTATTTCATGGTATGCTTGATTTTTG
GGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

3079_VH3 (SEQ ID NO: 112)

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
GCGCGGCCTCCGGATTACCTTTTCTAATTATGGTATGCATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGG
GTCTCGAGTGGGTGAGCAATATCCGTTCTGATGGTAGCTGGACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAG
GCCGTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCG
GAAGATACGGCCGTGATTATTGCGCGCGTCTGTTATTGGTCTAAGTCTCATGCTTCTGTTACTGATTA
TTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

3080_VH3 (SEQ ID NO: 113)

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCT
GCGCGGCCTCCGGATTACCTTTTCTTCTTATGGTATGCATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGG
GTCTCGAGTGGGTGAGCAATATCTATTCTGATGGTAGCAATACCTTTTATGCGGATAGCGTGAAAGG
CCGTTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGG
AAGATACGGCCGTGATTATTGCGCGCGTAATATGTATCGTTGGCCTTTTCATTATTTTTTGATTATT
GGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

Figura 1b

Péptido de la cadena pesada variable

(las regiones CDRs están en **negrita** o subrayadas)

3076_VH1A (SEQ ID NO: 16):

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNAISWVRQAPGQGLEWMGNIWPIFGTANYAQKFQGR
VTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARNGYLDTNTYIDYWGGTLTVSS

3078_VH3 (SEQ ID NO: 17):

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIRYDGSNTYYADSVKGR
FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYSGIYQHIDYWGGTLTVSS

3081_VH3 (SEQ ID NO: 18):

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYALHWVRQAPGKGLEWVSSISGLGSTYYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYHYEYHYFSSGFDNWGGTLTVSS

3085_VH1A (SEQ ID NO: 19):

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYINWVRQAPGQGLEWMGWIFPNGGSTGYAQKFQGR
VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGNIFIDYWGGTLTVSS

3086_VH3 (SEQ ID NO: 20):

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYMHWRQAPGKGLEWVSYIDSSGSSTYYADSVKGR
FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQLMPFGGYFDWWGGTLTVSS

3087_VH3 (SEQ ID NO: 21):

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYMNWVRQAPGKGLEWVSGISGDPSTYYADSVKGR
FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFAWGGTLTVSS

3088_VH3 (SEQ ID NO: 22):

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSGISSWGSSTYYADSVKGR
FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREDGSMYTDYFAYWGGTLTVSS

3089_VH2 (SEQ ID NO: 23):

QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSSDGMGVGWIRQPPGKALEWLALIDWDDDKRYSTSLKTRL
TISKDTSKNQVLTMTNMDPVDATYYCARFNWFYRLAFVNPDWGGTLTVSS

3101_VH2 (SEQ ID NO: 24):

QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSRVGVSWIRQPPGKALEWLAHIDWDDKYYSTSLKTRLT
ISKDTSKNQVLTMTNMDPVDATYYCAREDRLLGGYGYDWWGGTLTVSS

3102_VH4 (SEQ ID NO: 25):

QVQLQESGPGLVKPGETLSLTCTVSGGSISGNYWSWIRQAPGKGLEWIGDYHGSTYYNPSLKGRVTISV
DTSKNQFSLKLSSVTAEDTAVYYCAREQYHWGLAWTGF~~DN~~WGQGT~~LV~~VSS

3127_VH5 (SEQ ID NO: 26):

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSTSWVGWWRQMPGKGLEWMIIDPDISYTSYSPSFQGGQV
TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCYARYLMGLGYD~~VW~~WGQGT~~LV~~VSS

3128_VH2 (SEQ ID NO: 27):

QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSSSGMSVSWIRQPPGKALEWLARIYSDDSKSYSTSLKTRLTI
SKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARAAHWNGPLFD~~VW~~WGQGT~~LV~~VSS

3129_VH3 (SEQ ID NO: 28):

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYSMNWVRQAPGKLEWVSYIYGGGSYTYADSVKGR
FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQAGMYFD~~VW~~WGQGT~~LV~~VSS

3130_VH4 (SEQ ID NO: 29):

QVQLQESGPGLVKPGETLSLTCTVSGGSIGYYWNWIRQAPGKGLEWIGHISRFGSTNYNPSLKGRVTISV
DTSKNQFSLKLSSVTAEDTAVYYCAREYTGNDWYRQQGQHADYWGQGT~~LV~~VSS

3131_VH2 (SEQ ID NO: 30):

QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLNSGVGVGWIRQPPGKALEWLADIYSDTTKRYSTSLKTRLTI
SKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARYGEAYFDYWGQGT~~LV~~VSS

6183_VH3 (SEQ ID NO: 92)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKLEWVSGINMESTRIYYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFA~~YW~~WGQGT~~LV~~VSS

6184_VH3 (SEQ ID NO: 93)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKLEWVSAISHDGNVYKYADSVKGR
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFA~~YW~~WGQGT~~LV~~VSS

6185_VH3 (SEQ ID NO: 94)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKLEWVSAISMNGDYISYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFA~~YW~~WGQGT~~LV~~VSS

6186_VH3 (SEQ ID NO: 95)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWWSAINLSGSAKYYADSVKGRF**
TISRDN**SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTG**FAYWGQGLVTVSS

6187_VH3 (SEQ ID NO: 96)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWWSAISNGDITYADSVKGRF**
TISRDN**SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTG**FAYWGQGLVTVSS

6188_VH3 (SEQ ID NO: 97)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWWSAISTNGWQTYADSVKGR**
FTISRDN**SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTG**FAYWGQGLVTVSS

6189_VH3 (SEQ ID NO: 98)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWWSAINMIGNVTNYADSVKGRF**
TISRDN**SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTG**FAYWGQGLVTVSS

6190_VH3 (SEQ ID NO: 99)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWWSYINPNGMMTNYADSVKGR**
FTISRDN**SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTG**FAYWGQGLVTVSS

6192_VH3 (SEQ ID NO: 100)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWWSVISPGGEAKSYADSVKGR**
FTISRDN**SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTG**FAYWGQGLVTVSS

6195_VH3 (SEQ ID NO: 101)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWWSAISGNGGHTYYADSVKGR**
FTISRDN**SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTG**FAYWGQGLVTVSS

6197_VH3 (SEQ ID NO: 102)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWWSAISMDGVYKYADSVKGR**
FTISRDN**SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTG**FAYWGQGLVTVSS

6200_VH3 (SEQ ID NO: 103)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWWSAISNNGNVTTYADSVKGR**
FTISRDN**SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTG**FAYWGQGLVTVSS

6201_VH3 (SEQ ID NO: 104)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGETFSSYYMNWVRQAPGKGLEWWSAISMHGDTTYADSVKGR**
FTISRDN**SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTG**FAYWGQGLVTVSS

6204_VH3 (SEQ ID NO: 105)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWRQAPGKGLEWVSHIRKNTSYTTEYAASVKG
RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREEDGSYMTDYFAYWGQGLTVVSS

6214_VH3 (SEQ ID NO: 106)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWRQAPGKGLEWVSNIRQVSGSTYYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREDGSYMTDYFAYWGQGLTVVSS

3077_VH1B (SEQ ID NO: 114)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYSINWRQAPGQGLEWVNGYIDPNRGNTNYAQKFQGR
VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREYIYFIHGMLDFWGQGLTVVSS

3079_VH3 (SEQ ID NO: 115)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSNYGMHWVRQAPGKGLEWVSNIRSDGSWTYYADSVKG
RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRYWSKSHASVTDYWGQGLTVVSS

3080_VH3 (SEQ ID NO: 116)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSNIYSDGSNTFYADSVKGR
FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNMYRWPFFHYFFDYWGQGLTVVSS

Figura 2a

ADN de la cadena ligera variable

3076_VI lambda 2 (SEQ ID NO: 31):

GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGT
ACGGGTACTAGCAGCGATATTGGTGCTTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCAGGGAAGGCGCCG
AACTTATGATTTATGAGGTTTCTTCTCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAG
CGGCAACACCCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTC
TTCTTATGATCTTACTCCTCCTGGTAAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAG

3078_VI lambda 3 (SEQ ID NO: 32):

GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGT
AGCGGCGATAATATTGGTCATTATTATGTTTCTTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTT
TTGTGATTTATGGTGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGG
CAACACCCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGCTTC
TGATGTTGGTTCTCTTGATGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAG

3081_Vk kappa 3 (SEQ ID NO: 33):

GATATCGTGCTGACCCAGAGCCCGGCGACCCTGAGCCTGTCTCCGGGCGAACGTGCGACCCTGAG
CTGCAGAGCGAGCCAGACTGGTTCTACTTCTTATCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACAGGTCAGCA
CCGCGTCTATTAATTTATGATGCTTCTAAGCGTGCAACTGGGGTCCCGGCGCGTTTTAGCGGCTCTG
GATCCGGCACGGATTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGGAACCTGAAGACTTTGCGACTTATTATTG
CCATCAGTATTATAACGTTCCCTCATACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAACGTACG

3085_VI lambda 1 (SEQ ID NO: 34):

GATATCGTGCTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGTGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGT
AGCGGCGAGCAGCAACATTGGTAATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCG
CCGAAACTTCTGATTTATGGTGATGATCAGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCA
AAAGCGGCACCAGCGCGAGCCTTGGGATTACGGGCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTATTATT
GCCAGTCTTATGGTACTTTTTCTTTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAG

3086_Vk kappa 1 (SEQ ID NO: 35):

GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACC
TGCAGAGCGAGCCAGAATATTTCTCAGTGGCTGAATTGGTACCAGCAGAAACAGGTAAGCACCG
AACTATTAATTTATGGTGCTTCTAATTTGCAAAGCGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATC
CGGCACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGACTTATTATTGCCAG
CAGTATTATGATCTTCTAATACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAACGTACG

3087_VI lambda 3 (SEQ ID NO: 36):

GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGT
AGCGGCGATAATCTTCGTCATTATTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTT
TTGTGATTTATGGTGATTCTAAGCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGG
CAACACCCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGAC
TTACTGTTGGTGCTTCTTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAG

3088_ VI lambda 3 (SEQ ID NO: 37):

GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGT
 AGCGGCGATAATATTGGTCATTATTATGTTTCTTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTC
 TTGTGATTTATTCTGATTCTAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGG
 CAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTC
 TTATAATGGTACTTATGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAG

3089_ Vk kappa 3 (SEQ ID NO: 38):

GATATCGTGTGACTGACCCAGAGCCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGT
 CTGCAGAGCGAGCCAGTCTGTTTCTTCTTCTTCTGCTTGGTACCAGCAGAAACCCAGGTCAAGCA
 CCGCGTCTAATAATTTATGGTGTCTTCTCTGCTGCAACTGGGGTCCCGGCGCGTTTTAGCGGCTCTG
 GATCCGGCACGGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGGAACCTGAAGACTTTGCGGTTTTATTATTG
 CCAGCAGGGTTATAATTCTCCTTTTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAACGCTACG

3101_ VI lambda 3 (SEQ ID NO: 39):

GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGT
 AGCGGCGATTCTCTTGGTTCTTATTATGTTTCTTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTC
 TTGTGATTGGTGATGATACTAAGCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCG
 GCAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGGTT
 CTCGTA CTGGTTATAATAATTCTTTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAG

3102_ V1 lambda 3 (SEQ ID NO: 40):

GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGT
 AGCGGCGATAATCTTGGTCAATTATTATGTTTCTTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTC
 TTGTGATTTATGATGATTCTGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGG
 CAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGGTT
 TTATGCTATGCATATGACTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAG

3127_ VI lambda 2 (SEQ ID NO: 41):

GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGT
 ACGGGTACTAGCAGCGATGTTGGTGTCTAATAATTATGTGCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGG
 CGCCGAACTTATGATTTATGATGTTAATAAGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATC
 CAAAAGCGGCAACACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA
 TTGCGGTTCTTATACTATGCAGGTTGGTCTTATGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
 GCCAG

3128_ VI lambda 3 (SEQ ID NO: 42):

GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGT
 AGCGGCGATAATATTGGTCAATTATTATGCTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTG
 TTGTGATTTATGATGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGG
 CAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGGC
 TTACTGGTGATGGTGGTCTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAG

3129_ VI lambda 3 (SEQ ID NO: 43):

GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGT
 AGCGGCGATAATCTTGGTTCTAAGTTGTTTCTTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTT

CTTGTGATTTATTATGATAATAAGCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCG
GCAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGT
CTTATACTTTTGGTCTGGTTCTGTTGTGTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGCCAG

3130_VI lambda 3 (SEQ ID NO: 44):

GATATCGAACTGACCCAGCCGCCCTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGT
AGCGGCGATAATCTTGGTCATTATTATGTTGATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTC
TTGTGATTTATGCTGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGG
CAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTTCT
TATTCTCAGCAGTCTATGGTGTGTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGCCAG

3131_VI lambda 3 (SEQ ID NO: 45):

GATATCGAACTGACCCAGCCGCCCTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGT
AGCGGCGATAATCTTGGTAATTTTTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTC
TTGTGATTTATGAGGATTCTAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGG
CAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTTCT
TGGGATATGTATCGTACTATTTTTGTGTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGCCAG

6278_VI lambda 3 (SEQ ID NO: 107)

GATATCGAACTGACCCAGCCGCCCTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGT
AGCGGCGATAATATTGGTCATTATTATGTTTCTTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTC
TTGTGATTTATTCTGATTCTAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGG
CAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTC
TGCTGATAATTTTCTTTTGTGTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCTAGGTCAG

6279_VI lambda 3 (SEQ ID NO: 108)

GATATCGAACTGACCCAGCCGCCCTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGT
AGCGGCGATAATATTGGTCATTATTATGTTTCTTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTC
TTGTGATTTATTCTGATTCTAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGG
CAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTC
TTATACTATGTCTGATGTTCTTGTGTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCTAGGTCAG

3077_Vk kappa 2 (SEQ ID NO: 117)

GATATCGTATGATGACCCAGAGCCCACTGAGCCTGCCAGTGACTCCGGGCGAGCCTGCGAGCATTAGC
TGCAGAAGCAGCCAAAGCCTGCTTTTTATTGATGGCAATAATTATCTGAATTGGTACCTTCAAAAACC
AGGTCAAAGCCCGCAGCTATTAATTTATCTTGGTTCTAATCGTGCCAGTGGGGTCCCGGATCGTTT
TAGCGGCTCTGGATCCGGCACCGATTTACCCTGAAAATTAGCCGTGTGGAAGCTGAAGACGTGGG
CGTGTATTATTGCCAGCAGTATTCTTAAGTCTGCTACCTTTGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTA
ACGTACG

3079_Vk kappa 1 (SEQ ID NO: 118)

GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACC
TGCAGAGCGAGCCAGGATATTTCTGCTTTTCTGAATTGGTACCAGCAGAAACCAGGTAAGCACCGA
AACTATTAATTTATAAGGTTTCTAATTTGCAAAGCGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCC
GGCACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACTGAAGACTTTGCGACTTATTATTGCCAGCA
GGCTTATTCTGGTTCTATTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAACGTACG

3080_VI lambda 3 (SEQ ID NO: 119)

GATATCGAACTGACCCAGCCGCCCTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGT
AGCGGCGATAATATTGGTAATAAGTATGTTTCTTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTC
TTGTGATTTATGGTATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGG
CAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTTCT
TATGATTCTTCTATTTTGTGTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGCCAG

Figura 2b
Péptido de la cadena ligera variable

(las regiones de CDRs están en **negrita** o subrayadas)

3076_ VI lambda 2 (SEQ ID NO: 46):

DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGAYVSWYQQHPGKAPKLMYEVSSRPSGVSNRFSGSKSGNT
ASLTISGLQAEDEADYYC**SSYDLTPPGKVFGGGTKLTVLGQ**

3078_ VI lambda 3 (SEQ ID NO: 47):

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGHYYVSWYQQKPGQAPVLVIYGDNNRPSGIPERFSGSNSGNTA
TLTISGTQAEDEADYYCASDVGSLDVFGGGTKLTVLGQ

3081_ Vk kappa 3 (SEQ ID NO: 48):

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQTGSTSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGVPARFSGSGSGT
DFTLTISSELEDFATYYCHQYYNVPHTFGQGTKVEIKRT

3085_ VI lambda 1 (SEQ ID NO: 49):

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYGDDQRPSGVPDRFSGSKSG
TSASLAITGLQSEDEADYYC**QSYGTFSSVFVFGGGTKLTVLGQ**

3086_ Vk kappa 1 (SEQ ID NO: 50):

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQNIQWLNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQYYDLPNTFGQGTKVEIKRT

3087_ VI lambda 3 (SEQ ID NO: 51):

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYYVYVYQQKPGQAPVLVIYGDSCRPSGIPERFSGSNSGNT
ATLTISGTQAEDEADYYCQTYTGGASLVFGGGTKLTVLGQ

3088_ VI lambda 3 (SEQ ID NO: 52):

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGHYYVSWYQQKPGQAPVLVIYSDSNRPSGIPERFSGSNSGNTA
TLTISGTQAEDEADYYCQSYNGTYVFGGGTKLTVLGQ

3089_ Vk kappa 3 (SEQ ID NO: 53):

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGT
DFTLTISSELEDFAVYYCQQGYNSPFTFGQGTKVEIKRT

3101_ VI lambda 3 (SEQ ID NO: 54):

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGSYYVHWYQQKPGQAPVLVIGDDTKRPSGIPERFSGSNSGNT
ATLTISGTQAEDEADYYCGSRTGYNNSFVFGGGTKLTVLGQ

3102_ VI lambda 3 (SEQ ID NO: 55):

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLGHYYVSWYQQKPGQAPVLVIYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNT
ATLTISGTQAEDEADYYCGAYAMHMTVFGGGTKLTVLGQ

3127_ VI lambda 2 (SEQ ID NO: 56):

DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGAINVSWYQQHPGKAPKLMYDVNKRPSGVPDRFSGSKSG
NTASLTISGLQAEDEADYYCGSYTMQVGSYVFGGGTKLTVLGQ

3128_ VI lambda 3 (SEQ ID NO: 57):

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGHYYAHWYQQKPGQAPVVIYDDNDRPSGIPERFSGSNSGNT
ATLTISGTQAEDEADYYCQAYTGDGGRVFGGGTKLTVLGQ

3129_ VI lambda 3 (SEQ ID NO: 58):

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLGSKVSWYQQKPGQAPVLVIYDNRPSGIPERFSGSNSGNTA
TLTISGTQAEDEADYYCQSYTFESGSSVFGGGTKLTVLGQ

3130_ VI lambda 3 (SEQ ID NO: 59):

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLGHYYVDWYQQKPGQAPVLVIYADNDRPSGIPERFSGSNSGNT
ATLTISGTQAEDEADYYCSSYSQQSMVFGGGTKLTVLGQ

3131_ VI lambda 3 (SEQ ID NO: 60):

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLGNFYVHWYQQKPGQAPVLVIYEDSNRPSGIPERFSGSNSGNT
ATLTISGTQAEDEADYYCSSWDMYRTIFVFGGGTKLTVLGQ

6278_ VI lambda 3 (SEQ ID NO: 109)

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGHYYVSWYQQKPGQAPVLVIYSDSNRPSGIPERFSGSNSGNTA
TLTISGTQAEDEADYYCQSADNFPEVFGGGTKLTVLGQ

6279_ VI lambda 3 (SEQ ID NO: 110)

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGHYYVSWYQQKPGQAPVLVIYSDSNRPSGIPERFSGSNSGNTA
TLTISGTQAEDEADYYCQSYTMSDVLVVFGGGTKLTVLGQ

3077_ Vk kappa 2 (SEQ ID NO: 120)

DIVMTQSPPLSLPVTGPASISCRSSQSLLFIDGNYYLNWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGS
GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYSSKSATFGQGTKVEIKRT

3079_ Vk kappa 1 (SEQ ID NO: 121)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISAFLNHWYQQKPGKAPKLLIYKVSNLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQAYSGSITFGQGTKVEIKRT

3080_ VI lambda 3 (SEQ ID NO: 122)

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNKYVSWYQQKPGQAPVVIYGDNDRPSGIPERFSGSNSGNT
ATLTISGTQAEDEADYYCSSYDSSYFVFGGGTKLTVLGQ

Figura 3

Secuencias de consenso de la cadena pesada variable

(las regiones de CDRs están en **negrita**)

VH1A de consenso (SEQ ID NO: 61):

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAS**GGTFSSYAI**SWVRQAPGQGLEWM**GGIIP**IFGTANYA**QKFG**QRVTI
TADESTSTAYMELSSLRSEDATAVYYCAR**WGGDGFYAMDY**WGQGLTVTVSS.

VH2 de consenso (SEQ ID NO: 62)

QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFS**GFSLS**TS**GVGVG**WIRQPPGKALEWLA**LIDWDD**KY**STSLK**TRLT
ISKDTSKNQVLTMTNMDPVDATAVYYCAR**WGGDGFYAMDY**WGQGLTVTVSS

VH3 de consenso (SEQ ID NO: 63):

(1) QVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAAS**GFTFS** **SYAM**SWVRQA PGKGLEWVSA
(51) **ISGSGGSTYY** **ADSVKGR**FRTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAR**WG**
(101) **GDGFYAMDY**W GQGLTVTVS S

VH4 de consenso (SEQ ID NO: 64):

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV**SGSIS**SY**YWS**WIRQPPGKGLEWIG**YIYYSG**ST**NYNPSL**KSRVTIS
VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR**WGGDGFYAMDY**WGQGLTVTVSS

VH5 de consenso (SEQ ID NO: 65):

QVQLVQSGAEVKKPGESLKI**SCKGSGYSFT**SY**WIG**WVRQMPGKGLEWM**GIIYP**GDS**DRYSP**S**FQ**QVTI
SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR**WGGDGFYAMDY**WGQGLTVTVSS

Figura 4

Secuencias de consenso de la cadena ligera variable

(las regiones de CDRs están en **negrita**)

VI_λ1 de consenso (SEQ ID NO: 66):

DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNN**QRPS**GVPDRFSGSKSGT
SASLAITGLQSEDEADYYC**QQHYTTPP**VFGGGTKLTVLGQ

VI_λ2 de consenso (SEQ ID NO: 67):

DIALTPASVSGSPGQSITISCT**GTSSDVGGYNYV**SWYQQHPGKAPKLMYD**VSNRPS**GVSNRFGSKSG
NTASLTISGLQAEDEADYYC**QQHYTTPP**VFGGGTKLTVLGQ

VI_λ3 de consenso (SEQ ID NO: 68):

(1) DIELTQPPSV SVAPGQTARI SC**SGDALGDK** **YASWYQQ**KPG QAPVLVIY**DD**
(51) **SDRPS**GIPER FSGSNSGNTA TLTISGTQAE DEADYYC**QQH** **YTPP**VFGGG
(101) TKLTVLG

VI_k1 de consenso (SEQ ID NO: 69):

(1) DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITC**CRASQGIS** **SYLAWYQQ**KP GKAPKLLI**YA**
(51) **ASSLQ**SGVPS RFGSGSGTD FTLTISLQP EDFATYYC**QQ** **HYTTP**PFGQ
(101) GTKVEIKR

VI_k3 de consenso (SEQ ID NO: 70):

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**CRASQSVSSSYLAWYQQ**KPGQAPRLLI**YGASSRAT**GVNPARFSGSGSGT
DFTLTISSELEPEDFAVYYC**QQHYTTPP**TFGGKVEIKRT

Figura 5
Secuencia peptídica de CD38

(SEQ ID NO: 71):

```
1   mancefspvs gdkpcrlsr raqlclgvs lvlilvvla vvrwrqqw sgpgttkrfp
61  etvlarcvky teihpemrhv dcqsvdafk gafiskhpcn iteedyqplm klgtqtvpcn
121 killwsrikd lahqftqvqr dmftledtll gyladdltwc gefntskiny qscpdwrkdc
181 snnpvsvfwk tvsrrfaaaa cdvvhvmng srskifdkns tfgsvevhn1 qpekvtlea
241 wvihgreds rdlcqdptik elesiiskrn iqfsckniyr pdkflqcvkn pedssctsei
```

Figura 6

Secuencia de nucleótidos de OKT10 quimérico

Cadena pesada (SEQ ID NO: 72):

caggtggaat tgggtggaatc tggaggatcc ctgaaactct cctgtgcagc ctcaggattc gattttagta
gatcctggat gaattgggtc cggcaggctc caggaaaagg gctagaatgg attggagaaa ttaatccaga
tagcagtacg ataaactata cgacatctct aaaggataaa ttcacatctt ccagagacaa cgccaaaaat
acgctgtacc tgcaaatgac caaagtgaga tctgaggaca cagcccttta ttactgtgca agatatggta
actggtttcc ttattggggc caagggactc tggcactgt cagctcagcc tccaccaagg gtccatcggg
cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac
tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg
ctgtcctaca gtctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac
ccagacctac atctgcaacg tgaatcacia gccagcaac accaagggtg acaagaaagt tgagccaaa
tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc
tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtgtgga
cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaaag
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccggg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg
actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac
catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacagggtg tacaccctgc cccatcccg ggatgagctg
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg
agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gtccttctt
cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg
catgaggctc tgcaacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa

Cadena ligera (SEQ ID NO: 73):

gatatactga tgaccagtc tcaaaaaatc atgcccacat cagtgggaga cagggtcagc gtcacctgca
aggccagtca aatgtggat actaatgtag cctgggtatca acagaaacca ggacagtctc ctaaagcact
gatttactcg gcatcctacc gatacagtgg agtccctgat cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat

ES 2 653 664 T3

ttcactctca ccatcaccaa tgtgcagtct gaggacttgg cagagtattt ctgtcagcaa tatgacagct
atcctctcac gttcgggtgct gggaccaagc tggacctgaa acgtacgggtg gctgcaccat ctgtcttcat
cttcccgccca tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc tccaatcggg taactcccag gagagtgtca
cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag cacctgacg ctgagcaaag cagactacga
gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac
aggggagagt gt

Figura 7: Secuencia de ADN de pMORPH®_h_IgG1_1

```

                StyI
                ~~~~~
601  TCGCTATTAC CATGGTATG CGGTTTTGGC AGTACATCAA TGGGCGTGGA
    AGCGATAATG GTACCACTAC GCCAAAACCG TCATGTAGTT ACCCGCACCT

                                                AatII
                                                ~~~~~
651  TAGCGGTTTG ACTCACGGGG ATTTCCAAGT CTCCACCCCA TTGACGTCAA
    ATCGCCAAAC TGAGTGCCCC TAAAGGTTCA GAGGTGGGGT AACTGCAGTT

701  TGGGAGTTTG TTTTGGCACC AAAATCAACG GGACTTTCCA AAATGTCGTA
    ACCCTCAAAC AAAACCGTGG TTTTAGTTGC CCTGAAAGGT TTTACAGCAT

751  ACAACTCCGC CCCATTGACG CAAATGGGCG GTAGGCGTGT ACGGTGGGAG
    TGTGAGGCG GGGTAACTGC GTTTACCGCG CATCCGCACA TGCCACCCTC

801  GTCTATATAA GCAGAGCTCT CTGGCTAACT AGAGAACCCA CTGCTTACTG
    CAGATATATT CGTCTCGAGA GACCGATTGA TCTCTTGGGT GACGAATGAC

                pMORPH®_Ig_FOR 100.0%
                ~~~~~
851  GCTTATCGAA ATTAATACGA CTCACTATAG GGAGACCCAA GCTGGCTAGC
    CGAATAGCTT TAATTATGCT GAGTGATATC CCTCTGGGTT CGACCGATCG

                M K H L W F F L L L V A A P R ·
901  GCCACCATGA AACACCTGTG GTTCTTCCTC CTGCTGGTGG CAGCTCCCAG
    CCGTGGTACT TTGTGGACAC CAAGAAGGAG GACGACCACC GTCGAGGGTC

                EcoRI
                ~~~~~
                BspI
                ~~~~~
                StyI
                ~~~~~
                A S T ·
· W V L S Q V E F C R R L A Q
951  ATGGGTCCTG TCCCAGGTGG AATTCTGCAG GCGGTTAGCT CAGCCTCCAC
    TACCAGGAC AGGGTCCACC TTAAGACGTC CGCCAATCGA GTCGGAGGTG

                StyI
                ~~~~~
                BbsI
                ~~~~~
· K G P S V F P L A P S S K S T S G ·
1001 CAAGGGTCCA TCGGTCTTCC CCCTGGCACC CTCCTCCAAG AGCACCTCTG
    GTTCCCAGGT AGCCAGAAGG GGGACCGTGG GAGGAGGTTC TCGTGGAGAC

· G T A A L G C L V K D Y F P E P
1051 GGGGCACAGC GGCCCTGGGC TGCCTGGTCA AGGACTACTT CCCC GAACCG
    CCCC GTGTCG CCGGGACCCG ACGGACCAGT TCCTGATGAA GGGGCTTGGC
    
```

ES 2 653 664 T3

1101 V T V S W N S G A L T S G V H T F ·
 GTGACGGTGT CGTGGAActC AGGCGCCCTG ACCAGCGGCG TGCACACCTT
 CACTGCCACA GCACCTTGAG TCCGCGGGAC TGGTCGCCGC ACGTGTGGAA

1151 · P A V L Q S S G L Y S L S S V V T ·
 CCCGGCTGTC CTACAGTCTT CAGGACTCTA CTCCCTCAGC AGCGTGGTGA
 GGGCCGACAG GATGTCAGGA GTCCTGAGAT GAGGGAGTCG TCGCACCCT

1201 · V P S S S L G T Q T Y I C N V N
 CCGTGCCCTC CAGCAGCTTG GGCACCCAGA CCTACATCTG CAACGTGAAT
 GGCACGGGAG GTCGTCGAAC CCGTGGGTCT GGATGTAGAC GTTGCACCTA

StyI
 ~~~~~

1251 H K P S N T K V D K K V E P K S C ·  
 CACAAGCCCA GCAACACCAA GGTGGACAAG AAAGTTGAGC CCAAATCTTG  
 GTGTTCCGGT CGTTGTGGTT CCACCTGTTC TTTCAACTCG GGTTTAGAAC

1301 · D K T H T C P P C P A P E L L G G ·  
 TGACAAAAct CACACATGCC CACCGTGCCC AGCACCTGAA CTCCTGGGGG  
 ACTGTTTTGA GTGTGTACGG GTGGCACGGG TCGTGGACTT GAGGACCCCA

BbsI StyI  
 ~~~~~ ~~~~~

1351 · P S V F L F P P K P K D T L M I
 GACCGTCAGT CTTCTCTTC CCCCCAAAAC CCAAGGACAC CCTCATGATC
 CTGGCAGTCA GAAGGAGAAG GGGGGTTTTG GGTTCCTGTG GGAGTACTAG

BbsI
 ~~~~~

1401 S R T P E V T C V V V D V S H E D ·  
 TCCCGGACCC CTGAGGTCAC ATGCGTGGTG GTGGACGTGA GCCACGAAGA  
 AGGGCCTGGG GACTCCAGTG TACGCACCAC CACCTGCACT CGGTGCTTCT

BbsI  
 ~

1451 · P E V K F N W Y V D G V E V H N A ·  
 CCCTGAGGTC AAGTTCAACT GGTACGTGGA CGGCGTGGAG GTGCATAATG  
 GGGACTCCAG TTCAAGTTGA CCATGCACCT GCCGCACCTC CACGTATTAC

1501 · K T K P R E E Q Y N S T Y R V V  
 CCAAGACAAA GCCGCGGGAG GAGCAGTACA ACAGCACGTA CCGGGTGGTC  
 GGTTCGTGTTT CGGCGCCCTC CTCGTCAIGT TGTCGTGCAT GGCCACCAG

1551 S V L T V L H Q D W L N G K E Y K ·  
 AGCGTCTCA CCGTCCTGCA CCAGGACTGG CTGAATGGCA AGGAGTACAA  
 TCGCAGGAGT GGCAGGACGT GGTCTGACC GACTTACCGT TCCTCATGTT

1601 · C K V S N K A L P A P I E K T I S ·  
 GTGCAAGGTC TCCAACAAAG CCCTCCAGC CCCCATCGAG AAAACCATCT  
 CACGTTCCAG AGGTTGTTTC GGGAGGGTCG GGGGTAGCTC TTTTGGTAGA

BsrGI  
 ~~~~~

1651 · K A K G Q P R E P Q V Y T L P P
 CCAAAGCCAA AGGGCAGCCC CGAGAACCAC AGGTGTACAC CCTGCCCCCA

ES 2 653 664 T3

```

GGTTTCGGTT TCCCGTCGGG GCTCTTGGTG TCCACATGTG GGACGGGGT
  S R D E L T K N Q V S L T C L V K .
1701 TCCCGGGATG AGCTGACCAA GAACCAGGTC AGCCTGACCT GCCTGGTCAA
AGGGCCCTAC TCGACTGGTT CTTGGTCCAG TCGGACTGGA CGGACCAGTT

. G F Y P S D I A V E W E S N G Q P .
1751 AGGCTTCTAT CCCAGCGACA TCGCCGTGGA GTGGGAGAGC AATGGGCAGC
TCCGAAGATA GGGTCGCTGT AGCGGCACCT CACCCTCTCG TTACCCGTGC

. E N N Y K T T P P V L D S D G S
1801 CGGAGAACAA CTACAAGACC ACGCCTCCCG TGCTGGACTC CGACGGCTCC
GCCTCTTGTT GATGTTCTGG TGCGGAGGGC ACGACCTGAG GCTGCCGAGG

F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G .
1851 TTCTTCCTCT ACAGCAAGCT CACCGTGGAC AAGAGCAGGT GGCAGCAGGG
AAGAAGGAGA TGTCGTTCGA GTGGCACCTG TTCTCGTCCA CCGTCGTCCC

      BbsI              NsiI
      ~~~~~              ~~~~~
. N V F S C S V M H E A L H N H Y T .
1901 GAACGTCTTC TCATGCTCCG TGATGCATGA GGCTCTGCAC AACCACTACA
CTTGCAAGAG AGTACGAGGC ACTACGTACT CCGAGACGTG TTGGTGATGT

      SapI              PmeI
      ~~~~~              ~~~~~
. Q K S L S L S P G K *
1951 CGCAGAAGAG CCTCTCCCTG TCTCCGGGTA AATGAGGGCC CGTTTAAACC
GCGTCTTCTC GGAGAGGGAC AGAGGCCCAT TTACTCCCGG GCAAATTTGG

2001 CGCTGATCAG CCTCGACTGT GCCTTCTAGT TGCCAGCCAT CTGTTGTTTG
GCGACTAGTC GGAGCTGACA CGGAAGATCA ACGGTCCGTA GACAACAAC

      ~~~~~
      pMORPH® Ig REV 100.0%
2051 CCCCTCCCC GTGCCTTCTT TGACCCTGGA AGGTGCCACT CCCACTGTCC
GGGAGGGGG CACGGAAGGA ACTGGGACCT TCCACGGTGA GGGTGACAGG

```

ES 2 653 664 T3

Figura 8: Secuencia de ADN del vector de expresión de la cadena ligera kappa de Ig pMORPH®_h_Igk_1

```

                StyI
                ~~~~~
601  TCGCTATTAC CATGGTGATG CGGTTTTGGC AGTACATCAA TGGGCGTGGA
    AGCGATAATG GTACCACTAC GCCAAAACCG TCATGTAGTT ACCCGCACCT

651  TAGCGGTTTG ACTCACGGGG ATTTCCAAGT CTCCACCCCA TTGACGTCAA
    ATCGCCAAAC TGAGTGCCCC TAAAGGTTCA GAGGTGGGGT AACTGCAGTT

701  TGGGAGTTTG TTTTGGCACC AAAATCAACG GGACTTTCCA AAATGTCGTA
    ACCCTCAAAC AAAACCGTGG TTTTAGTTGC CCTGAAAGGT TTTACAGCAT

751  ACAACTCCGC CCCATTGACG CAAATGGGCG GTAGGCGTGT ACGGTGGGAG
    TGTGAGGCG GGGTAACTGC GTTACCCGC CATCCGCACA TGCCACCCTC

801  GTCTATATAA GCAGAGCTCT CTGGCTAACT AGAGAACCCA CTGCTTACTG
    CAGATATATT CGTCTCGAGA GACCGATTGA TCTCTGGGT GACGAATGAC

                pMORPH®_Ig_FOR 100%
                =====
851  GCTTATCGAA ATTAATACGA CTCACTATAG GGAGACCCAA GCTGGCTAGC
    CGAATAGCTT TAATTATGCT GAGTGATATC CCTCTGGGT CGACCGATCG

+1      M V L Q T Q V F I S L L L W I
                StyI
                ~~~~~
901  GCCACCATGG TGTTCAGAC CCAGGTCTTC ATTTCTCTGT TGCTCTGGAT
    CCGTGGTACC ACAACGTCTG GGTCCAGAAG TAAAGAGACA ACGAGACCTA

                BbsI
                ~~~~~

+1      S G A Y G D I V M I K R T V A A
                EcoRV
                ~~~~~
                BsiWI
                ~~~~~
951  CTCTGGTGCC TACGGGGATA TCGTGATGAT TAAACGTACG GTGGCTGCAC
    GAGACCACGG ATGCCCTAT AGCACTACTA ATTTGCATGC CACCGACGTG

+1 P S V F I F P P S D E Q L K S G T
1001 CATCTGTCTT CATCTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAAC
    GTAGACAGAA GTAGAAGGGC GGTAGACTAC TCGTCAACTT TAGACCTTGA

                BbsI
                ~~~~~

```

ES 2 653 664 T3

```

+1 A S V V C L L N N F Y P R E A K V
1051 GCCTCTGTTG TGTGCCTGCT GAATAACTTC TATCCCAGAG AGGCCAAAGT
      CGGAGACAAC ACACGGACGA CTTATTGAAG ATAGGGTCTC TCCGTTTCA

+1 Q W K V D N A L Q S G N S Q E S
1101 ACAGTGGGAG GTGGATAACG CCCTCCAATC GGGTAACTCC CAGGAGAGTG
      TGTCACCTTC CACCTATTGC GGGAGGTTAG CCCATTGAGG GTCCTCTCAC

+1 V T E Q D S K D S T Y S L S S T L
1151 TCACAGAGCA GGACAGCAAG GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCCTG
      AGTGTCTCGT CCTGTCGTTT CTGTCGTGGA TGTCGGAGTC GTCGTGGGAC

+1 T L S K A D Y E K H K V Y A C E V
      BlpI
      ~~~~~
1201 ACGCTGAGCA AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT
      TCGACTCGT TTCGTCTGAT GCTCTTTGTG TTTTCAGATGC GGACGCTTCA

+1 T H Q G L S S P V T K S F N R G
1251 CACCCATCAG GGCCTGAGCT CGCCCGTCAC AAAGAGCTTC AACAGGGGAG
      GTGGGTAGTC CCGGACTCGA GCGGGCAGTG TTTCTCGAAG TTGTCCCTC

+1 E C *
      PmeI
      ~~~~~
      pMORPH®_Ig_REV 100%
      =====
1301 AGTGTTAGGG GCCCGTTTAA ACCCGCTGAT CAGCCTCGAC TGTGCCTTCT
      TCACAATCCC CGGGCAAATT TGGGCGACTA GTCGGAGCTG ACACGGAAGA

=
1351 AGTTGCCAGC CATCTGTTGT TTGCCCTCC CCGTGCCTT CCTTGACCCT
      TCAACGGTCG GTAGACAACA AACGGGAGG GGCACGGAA GGAAGTGGGA

```


ES 2 653 664 T3

Figura 9: Secuencia de ADN del vector de la cadena ligera lambda de Ig HuCAL® pMORPH®_h_Igλ_1

```

                StyI
                ~~~~~
601  TCGCTATTAC CATGGTGATG CGGTTTTGGC AGTACATCAA TGGGCGTGGA
    AGCGATAATG GTACCACTAC GCCAAAACCG TCATGTAGTT ACCCGCACCT

651  TAGCGGTTTG ACTCACGGGG ATTTCCAAGT CTCCACCCCA TTGACGTCAA
    ATCGCCAAAC TGAGTGCCCC TAAAGGTCA  GAGGTGGGGT AACTGCAGTT

701  TGGGAGTTTG TTTTGGCACC AAAATCAACG GGACTTTCCA AAATGTCGTA
    ACCCTCAAAC AAAACCGTGG TTTTAGTTGC CCTGAAAGGT TTTACAGCAT

751  ACAACTCCGC CCCATTGACG CAAATGGGCG GTAGGCGTGT ACGGTGGGAG
    TGTTGAGGCG GGGTAACTGC GTTTACCCGC CATCCGCACA TGCCACCCTC

801  GTCTATATAA GCAGAGCTCT CTGGCTAACT AGAGAACCCA CTGCTTACTG
    CAGATATATT CGTCTCGAGA GACCGATTGA TCTCTGGGT  GACGAATGAC

                pM_Ig_FOR 100.0%
                =====
                NheI
                ~~~~~
851  GCTTATCGAA ATTAATACGA CTCACTATAG GGAGACCCAA GCTGGCTAGC
    CGAATAGCTT TAATTATGCT GAGTGATATC CCTCTGGGTT CGACCGATCG

+1      M A W A L L L L T L L T Q G T
        StyI
        ~~~~~
901  GCCACCATGG CCTGGGCTCT GCTGCTCCTC ACCCTCCTCA CTCAGGGCAC
    CGGTGGTACC GGACCCGAGA CGACGAGGAG TGGGAGGAGT GAGTCCCGTG

+2
+1      G S W A D I V M H E V T V L G Q
        BamHI EcoRV HpaI StyI
        ~~~~~
951  AGGATCCTGG GCTGATATCG TGATGCACGA AGTTAACCGT CCTAGGTCAG
    TCCTAGGACC CGACTATAGC ACTACGTGCT TCAATTGGCA GGATCCAGTC

+2      P K A A P S V T L F P P S S E E L
        StyI
        ~~~~~
1001 CCCAAGGCTG CCCCTCGGT CACTCTGTTC CCGCCTCCT CTGAGGAGCT
    GGGTTCCGAC GGGGGAGCCA GTGAGACAAG GCGGGGAGGA GACTCCTCGA

+2      Q A N K A T L V C L I S D F Y P
1051 TCAAGCCAAC AAGGCCACAC TGGTGTGTCT CATAAGTGAC TTCTACCCGG
    AGTTCGGTTG TTCCGGTGTG ACCACACAGA GTATTCACTG AAGATGGGCC

```

ES 2 653 664 T3

+2 G A V T V A W K G D S S P V K A G
 1101 GAGCCGTGAC AGTGGCCTGG AAGGGAGATA GCAGCCCCGT CAAGGCGGGA
 CTCGGCACTG TCACCGGACC TTCCCTCTAT CGTCGGGGCA GTTCCGCCCT

+2 V E T T T P S K Q S N N K Y A A S
 1151 GTGGAGACCA CCACACCCTC CAAACAAAGC AACAAACAAGT ACGCGGCCAG
 CACCTCTGGT GGTGTGGGAG GTTTGTTTCG TTGTTGTTCA TGCGCCGGTC

+2 S Y L S L T P E Q W K S H R S Y
 1201 CAGCTATCTG AGCCTGACGC CTGAGCAGTG GAAGTCCCAC AGAAGCTACA
 GTCGATAGAC TCGGACTGCG GACTCGTCAC CTTCAGGGTG TCTTCGATGT

+2 S C Q V T H E G S T V E K T V A P
 BbsI
 ~~~~~  
 1251 GCTGCCAGGT CACGCATGAA GGGAGCACCG TGGAGAAGAC AGTGGCCCCT  
 CGACGGTCCA GTGCGTACTT CCCTCGTGGC ACCTCTTCTG TCACCGGGGA

+2 T E C S \*  
 PmeI  
 ~~~~~  
 1301 ACAGAATGTT CATAGGGGCC CGTTTAAACC CGCTGATCAG CCTCGACTGT
 TGTCTTACAA GTATCCCCGG GCAAATTTGG GCGACTAGTC GGAGCTGACA
 pM_Ig_REV 100%
 =====

1351 GCCTTCTAGT TGCCAGCCAT CTGTTGTTTG CCCCTCCCC GTGCCTTCCT
 CGGAAGATCA ACGGTCGGTA GACAACAAAC GGGGAGGGGG CACGGAAGGA
 pM_Ig_REV 100.0%
 =====

Figura 10

| Designación: | Formato | Maduración por afinidad | Cadena pesada de: | Cadena ligera de: |
|--------------|----------|-------------------------|---------------------|---------------------|
| MOR06183 | Fab/IgG1 | H-CDR2 nuevo | MOR06183 | MOR03087 (parental) |
| MOR06184 | Fab/IgG1 | H-CDR2 nuevo | MOR06184 | MOR03087 (parental) |
| MOR06185 | Fab/IgG1 | H-CDR2 nuevo | MOR06185 | MOR03087 (parental) |
| MOR06186 | Fab/IgG1 | H-CDR2 nuevo | MOR06186 | MOR03087 (parental) |
| MOR06187 | Fab/IgG1 | H-CDR2 nuevo | MOR06187 | MOR03087 (parental) |
| MOR06188 | Fab/IgG1 | H-CDR2 nuevo | MOR06188 | MOR03087 (parental) |
| MOR06189 | Fab/IgG1 | H-CDR2 nuevo | MOR06189 | MOR03087 (parental) |
| MOR06190 | Fab/IgG1 | H-CDR2 nuevo | MOR06190 | MOR03087 (parental) |
| MOR06192 | Fab/IgG1 | H-CDR2 nuevo | MOR06192 | MOR03087 (parental) |
| MOR06195 | Fab/IgG1 | H-CDR2 nuevo | MOR06195 | MOR03087 (parental) |
| MOR06197 | Fab/IgG1 | H-CDR2 nuevo | MOR06197 | MOR03087 (parental) |
| MOR06200 | Fab/IgG1 | H-CDR2 nuevo | MOR06200 | MOR03087 (parental) |
| MOR06201 | Fab/IgG1 | H-CDR2 nuevo | MOR06201 | MOR03087 (parental) |
| MOR06204 | Fab/IgG1 | H-CDR2 nuevo | MOR06204 | MOR03088 (parental) |
| MOR06214 | Fab/IgG1 | H-CDR2 nuevo | MOR06214 | MOR03088 (parental) |
| MOR06278 | Fab | H-CDR3 nuevo | MOR03088 (parental) | MOR06278 |
| MOR06279 | Fab | H-CDR3 nuevo | MOR03088 (parental) | MOR06279 |
| MOR06347 | IgG1 | H-CDR3 nuevo | MOR03088 (parental) | MOR06278 |
| MOR06348 | IgG1 | L-CDR3 y H-CDR2 nuevos | MOR06214 | MOR06278 |

Figura 11: Análisis de la expresión de CD38 de linfocitos y eritrocitos

A: MOR 3087

B: MOR 3088

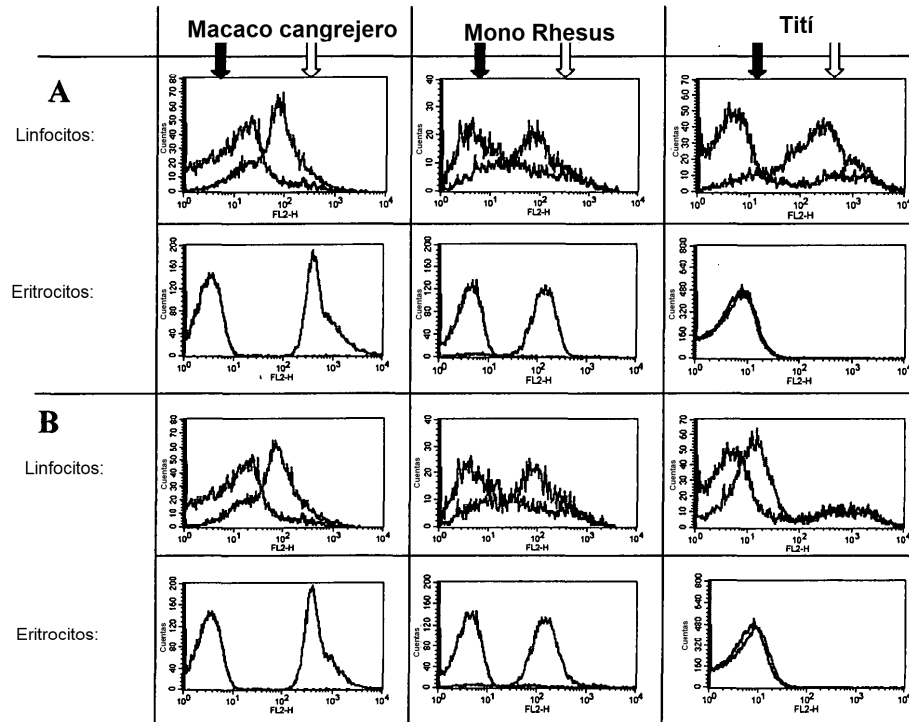


Figura 12: Análisis de la expresión de CD38 de linfocitos y eritrocitos

MOR 03087:

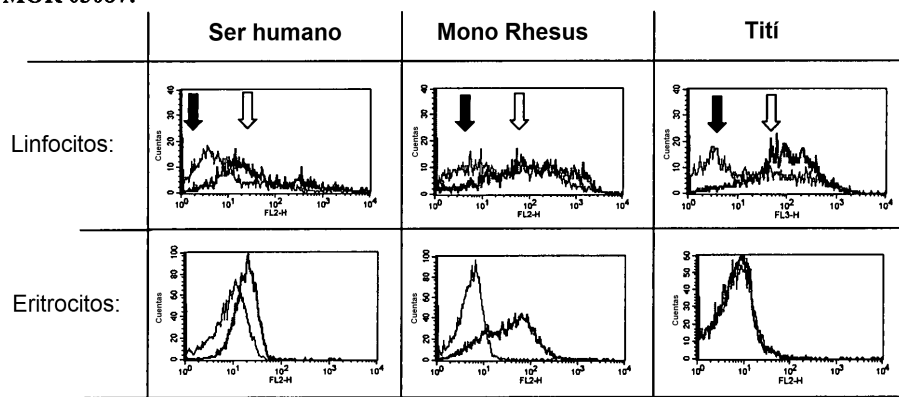


Figura 13: Visión de la reactividad cruzada de los anticuerpos anti-CD38

| Especie/Tejido:

AcMos anti-CD38 | Ser humano | | Mono Rhesus | | Macaco cangrejero | | Titi | |
|--|------------|---------|-------------|---------|-------------------|---------|-------|---------|
| | PBMCs | Eritro. | PBMCs | Eritro. | PBMCs | Eritro. | PBMCs | Eritro. |
| 3076 | + | n.d. | - | - | - | - | - | - |
| 3077 | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 3078 | + | n.d. | - | - | - | - | - | - |
| 3079 | + | + | - | - | - | - | - | - |
| 3080 | + | +/- | + | - | + | - | - | - |
| 3081 | + | n.d. | - | - | - | - | - | - |
| 3085 | + | n.d. | - | - | - | - | - | - |
| 3086 | + | n.d. | - | - | - | - | - | - |
| 3087 | + | +/- | + | + | + | + | + | - |
| 3088 | + | - | + | + | + | + | + | - |
| 3089 | + | n.d. | - | - | - | - | - | - |
| 3101 | + | n.d. | - | - | - | - | - | - |
| 3102 | + | n.d. | - | - | - | - | - | - |
| 3127 | + | n.d. | - | - | - | - | - | - |
| 3128 | + | n.d. | - | - | - | - | - | - |
| 3129 | + | n.d. | - | - | - | - | - | - |
| 3130 | + | n.d. | - | - | - | - | - | - |
| 3131 | + | n.d. | - | - | - | - | - | - |

+ : tinción positiva
 +/-: tinción débilmente positiva
 - : tinción negativa
 n.d.: no determinada

