(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 687 706**

(51) Int. CI.:

A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/10 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2011 PCT/US2011/040982**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2011 WO11160083**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2011 E 11796555 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 2582721**

(54) Título: **Anticuerpos útiles en la inmunización pasiva contra la gripe**

(30) Prioridad:

17.06.2010 US 355978 P
15.02.2011 US 201161443103 P
22.02.2011 US 201161445455 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.10.2018

(73) Titular/es:

TRELLIS BIOSCIENCE, LLC (100.0%)
845 Oak Grove Ave, Suite 202
Menlo Park, CA 94025, US

(72) Inventor/es:

KAUVAR, LAWRENCE, M.;
ELLSWORTH, STOTE;
USINGER, WILLIAM;
MCCUTCHEON, KRISTA, MAUREEN y
PARK, MINHA

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

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

Anticuerpos útiles en la inmunización pasiva contra la gripe

Campo de la invención

La invención se refiere al campo de la inmunización pasiva contra la gripe. Más particularmente, anticuerpos que se unen cerca de la secuencia consenso del sitio de escisión de la maduración de HA_0 de la hemaglutinina A de influenza, incluyendo anticuerpos secretados por células humanas.

Antecedentes de la invención

La proteína de hemaglutinina del virus de la gripe tiene un dominio de cabeza globular que es altamente heterogéneo entre las cepas de gripe y una región de tallo que contiene un sitio de fusión que es necesario para la entrada en las células. La proteína de hemaglutinina HA_0 se activa para permitir que el sitio de fusión tenga un efecto en la virulencia por la escisión en las porciones HA_1 y HA_2 que permanecen acopladas usando enlaces disulfuro pero que experimentan un cambio conformacional. Este sitio de escisión contiene una secuencia consenso que se comparte tanto por influenza A como influenza B, como por las diversas cepas de influenza A y B.

Bianchi, E., y col., J. Virol. (2005) 79: 7380-7388 describen una vacuna de influenza B "universal" basada en la secuencia consenso de este sitio de escisión que fue capaz de generar anticuerpos en ratones cuando se conjugó al complejo de proteína de membrana externa de Neisseria meningitidis. También se describieron anticuerpos monoclonales que parecen unirse a la secuencia consenso. Además, se observó una transferencia pasiva exitosa de antisuero en ratones. Otras vacunas de la técnica anterior, tales como las descritas en el documento WO2004/080403 que comprenden péptidos derivados de las proteínas M2 y/o HA de la gripe inducen anticuerpos que son de débil eficacia o no son efectivos en todas las cepas.

Prabhu et al (J. Vir. Vol. 83, nº 6, páginas 2553-2562) y el documento WO2010074656 describen un anticuerpo 1C9 que es específico del péptido de fusión conservado antigénicamente de HA2 y puede contribuir a la protección con clado cruzado de los ratones infectado con el virus H5N1.

Descripción de la invención

La invención proporciona un anticuerpo monoclonal humano, opcionalmente un anticuerpo biespecífico, o un fragmento inmunorreactivo del mismo, que comprende una cadena pesada que comprende CDR1 de la secuencia GGIIRKYAIN (SEQ ID NO: 77), CDR2 de la secuencia GGIIAIFNTANYAQKFQG (SEQ ID NO: 78), y CDR3 de la secuencia ARGMNYYSDYFDY (SEQ ID NO: 79), y una cadena ligera que comprende CDR1 de la secuencia RASQSVRSNNLA (SEQ ID NO: 80), una CDR2 de la secuencia GASSRAT (SEQ ID NO: 81), y una CDR3 de la secuencia QQYGSSPALT (SEQ ID NO: 82), en donde el anticuerpo o el fragmento se une a la región del tallo de proteína HA_0 y HA_2 de clados virales de influenza que incluyen al menos un clado de cada Grupo 1 y Grupo 2 de influenza A. Dichos anticuerpos pueden conferir inmunidad pasiva en caso de una pandemia causada, por ejemplo, por una cepa de influenza previamente no identificada o una cepa contra la cual no se confiere protección por las vacunas estacionales actualmente disponibles. Dado que los anticuerpos se unen a través de muchas cepas, indicativo de que se dirigen a un sitio esencial y, por lo tanto, de que es probable que estén incluidos incluso en una cepa previamente no detectada, dicha vacuna sería eficaz en tales circunstancias. Dichos anticuerpos también son útiles para mejorar o prevenir la infección en sujetos para quienes la vacunación no produjo una respuesta totalmente protectora o que están en alto riesgo debido a un sistema inmune débil (p. ej., los muy jóvenes, los ancianos, pacientes trasplantados, cáncer o pacientes VIH tratados con quimioterapia).

Por tanto, la invención se refiere a anticuerpos monoclonales o fragmentos inmunorreactivos de los mismos que son ampliamente reactivos con el virus de la gripe A del Grupo 1, incluidos H1, H2, H5, H6, H8, H9, H11, H13, H16 o el Grupo 2, incluido H3 y H7 como muestras de tipo, o que muestran reactividad de grupos cruzados. Los anticuerpos se unen específicamente a un epítopo contenido en la proteína HA_0 del virus de la gripe y reconocen la forma trimérica nativa de HA. Como se entiende bien en la técnica, las proteínas no basadas en inmunoglobulinas pueden tener propiedades de reconocimiento de epítopos similares a las de un anticuerpo y también pueden proporcionar realizaciones adecuadas, que incluyen agentes de unión basados en fibronectina, transferrina, lipocalina o aptámeros basados en ácidos nucleicos.

En otros aspectos, la invención se dirige a métodos para usar los anticuerpos y fragmentos de la invención para inhibir pasivamente la infección viral en sujetos. La invención también se dirige a materiales y métodos recombinantes para producir estos anticuerpos o fragmentos.

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1A y 1B muestran los resultados de unión por MAB53 y MAB8 con respecto a la proteína HA_0 de varios clados de influenza probados por ELISA. La Figura 1C muestra que MAB53 se une al trímero nativo, expresado en células HEK293.

Las Figuras 2A y 2B muestran los resultados de la unión de MAB53 y MAB8 frente a la proteína HA_0 a partir de diversos clados tal como lo prueba el biosensor FortéBio®.

La Figura 3A muestra el grado de unión según se ensayó mediante ELISA de MAB53 con respecto a HA_0 como una proteína intacta y el fragmento de escisión HA_1. La Figura 3B muestra el grado de unión de MAB53 a un péptido denotado CP de HA_2.

Las Figuras 4A y 4B muestran los resultados de un ensayo de FortéBio® que demuestra que MAB53 compite con MAB8, pero no con MAB30.

Las Figuras 5A y 5B muestran el mapeo de CDR de acuerdo con el número Kabat de regiones variables de cadena pesada y ligera de MAB53. IGHV1-69*01 es SEQ ID NO: 83 e IGKV3-20*01 es SEQ ID NO: 84.

La Figura 6 muestra la neutralización de H1N1 por diversas cantidades de MAB53, según se midió mediante ensayo de placa in vitro.

Las Figuras 7A y 7B muestran tiempos de supervivencia para ratones expuestos a H1N1 (panel A) o H5N1 (panel B) en función de la administración de diversas cantidades de MAB53.

La Figura 8 muestra el efecto del tratamiento posterior a la infección de H5N1 con MAB53.

Modos de llevar a cabo la invención

La presente invención proporciona anticuerpos útiles que incluyen proporcionar medios efectivos para identificar células que secretan tales anticuerpos de manera que las secuencias codificantes relevantes puedan recuperarse y almacenarse para la producción recombinante posterior y fácil de tales anticuerpos. El método incluye un diseño basado en lógica binaria de un procedimiento de selección.

Tal procedimiento puede aplicarse fácilmente a células humanas usando, en particular, el método CellSpot™ descrito en la patente de los Estados Unidos 7.413.868. Brevemente, el método es capaz de seleccionar células individuales obtenidas de sujetos humanos (u otros) en ensayos de alto rendimiento, aprovechando el marcaje con marcadores en partículas y la observación microscópica. En una realización ilustrativa, incluso una sola célula puede analizarse para detectar los anticuerpos que secreta permitiendo que los anticuerpos secretados sean adsorbidos o acoplados a una superficie y luego tratando la superficie con los antígenos deseados acoplados cada uno a un marcador de partículas distintivo. Por lo tanto, la huella de una célula puede identificarse con la ayuda de un microscopio. Usando esta técnica, se pueden rastrear millones de células para buscar secreciones de anticuerpos deseables e incluso se pueden recuperar anticuerpos raros, tales como los deseados en este documento para la inmunización pasiva contra la gripe a través de cepas. Dado que los sujetos humanos tienen anticuerpos contra al menos algunas cepas de influenza, y dado que los anticuerpos obtenidos mediante el método de la invención se unen a una secuencia conservada, estos anticuerpos sirven para tratar nuevas cepas y cepas con las que las poblaciones humanas tienen experiencia.

La descripción proporciona un método para identificar un anticuerpo monoclonal de la presente invención que se une a una ubicación cercana a la secuencia consenso del sitio de escisión de hemaglutinina (HA_0). El método comprende poner en contacto anticuerpos o fragmentos monoclonales candidatos con: i) un péptido que consiste esencialmente en una secuencia de aminoácidos cadena arriba o cadena abajo de dicha secuencia consenso, pero que carece de dicha secuencia consenso; ii) un péptido que consiste esencialmente en una secuencia de aminoácidos cadena arriba de dicha secuencia consenso e incluye dicha secuencia consenso; e iii) un péptido que consiste esencialmente en una secuencia de aminoácidos cadena abajo de dicha secuencia consenso y que incluye dicha secuencia consenso; en el que un anticuerpo monoclonal que se une al péptido de ii) e iii) pero no al péptido de i) se identifica como un péptido que se une específicamente a la secuencia de consenso del sitio de escisión de HA_0. También se podrían usar otras combinaciones, como será evidente para el experto en la materia, siempre que se siga una lógica binaria. Por ejemplo, i) podría ser un péptido que consiste esencialmente en un aminoácido cadena arriba de la secuencia consenso de una primera cepa y que carece de la secuencia consenso, donde ii) es la secuencia de HA_0 completa de la primera cepa e iii) es la secuencia de HA_0 completa de una segunda cepa. Las porciones más cortas también podrían ser utilizadas. Para una confirmación adicional, también se puede usar un péptido aislado de la región conservada, aunque se cree que la información derivada de los dominios proteicos más grandes es más informativa con respecto al reconocimiento del antígeno intacto.

Este método no se limita a emplear la técnica CellSpot™, ni está limitado a anticuerpos humanos. La lógica binaria de este método puede emplearse en cualquier método de detección alternativo. Asimismo, se puede aplicar a otras bibliotecas de diversidad además de las inmunoglobulinas naturales.

El método se basa en una lógica binaria en la que se usan péptidos que contienen la secuencia consenso deseada y porciones adicionales cadena arriba y/o cadena abajo como péptidos de prueba y se evalúa su capacidad de anticuerpos complejos en comparación con regiones que carecen de la secuencia consenso. Por lo tanto, se obtienen patrones mediante los cuales las células que secretan los anticuerpos apropiados pueden identificarse instantáneamente.

En una realización ilustrativa, se usan tres antígenos para evaluar la población de anticuerpos secretados. El primer péptido es la totalidad o sustancialmente toda la secuencia de aminoácidos cadena arriba de la secuencia consenso contenida en HA_0 y está acoplada a un marcador en partículas, por ejemplo, rojo. Un segundo antígeno de prueba contiene estas secuencias cadena arriba, pero contiene también la secuencia consenso y está marcado con partículas de un color diferente, por ejemplo, azul. Un tercer péptido de prueba contiene la secuencia consenso y todas o sustancialmente todas las regiones cadena abajo de la proteína HA_0 y está marcado con un tercer color en las partículas, por ejemplo, verde. (Por porción cadena arriba se entiende hacia el extremo N desde la secuencia consenso y por la parte cadena abajo la continuación de la secuencia de aminoácidos desde la secuencia consenso hacia el extremo C. Por "sustancialmente todo" se entiende que falta solo uno o unos pocos aminoácidos esenciales). Los anticuerpos que se unen a la secuencia consenso se unirán a los péptidos marcados con partículas verdes y azules, pero no se unirán a la secuencia cadena arriba marcada en rojo que carece de la secuencia consenso. Si se desea, la especificidad puede confirmarse añadiendo un cuarto péptido que represente solo la porción cadena abajo sin la secuencia consenso unida, por ejemplo, a un marcador en partículas amarillo, en donde el marcador amarillo en forma de partículas no se unirá al anticuerpo. Por supuesto, no importa si se elige la parte anterior o posterior como control negativo.

El sitio de escisión para diversas cepas de influenza A e influenza B es conocido. Por ejemplo, el artículo citado anteriormente de Bianchi, et al., muestra en la Tabla 1 la secuencia alrededor del sitio de escisión de varias de tales cepas:

Tabla 1. Secuencia consenso de la región expuesta al disolvente de los sitios de escisión madurativos del virus de la gripe A y B

Virus/subtipo	Cepa		Secuencia[a]	
A/H3/HA_0	Consenso	NVPEKQTR	↓	GIFGAIAGFIE
		(SEQ ID NO:1)		(SEQ ID NO: 2)
A/H1/HA_0	Consenso	NIPSIQSR	↓	GLFGAIAGFIE
		(SEQ ID NO:3)		(SEQ ID NO: 4)
B/HA_0	[b] Consenso	PAKLLKER	↓	GFFGAIAGFLE
		(SEQ ID NO:5)		(SEQ ID NO: 6)

[a]La posición de escisión entre HA1 y HA2 está indicada por la flecha.

[b] El consenso es el mismo para los linajes Victoria y Yamagata.

Como se indica, se produce un consenso estricto comenzando con el residuo de arginina cadena arriba del sitio de escisión y, por lo tanto, las secuencias consenso preferidas incluidas en los péptidos de prueba de la invención tienen la secuencia RGI/L/F FGAIAGFLE (SEQ ID NO: 7). Puede ser posible usar solo una porción de esta secuencia en los péptidos de prueba.

Una vez que se han identificado las células que secretan los anticuerpos deseados, es sencillo recuperar las secuencias de nucleótidos que las codifican y producir los anticuerpos deseados a gran escala de forma recombinante. Esto también permite la manipulación de los anticuerpos para que puedan producirse, por ejemplo, como anticuerpos monocatenarios o en términos de sus regiones variables solamente.

Los ácidos nucleicos recuperados pueden almacenarse físicamente y recuperarse para la producción recombinante posterior y/o la información de secuencia en cuanto a la secuencia de codificación para el anticuerpo puede recuperarse y almacenarse para permitir la síntesis posterior de los ácidos nucleicos apropiados. La disponibilidad de la información contenida en las secuencias de codificación y las técnicas de síntesis y clonación rápidas junto con los métodos conocidos de producción recombinante permite la producción rápida de los anticuerpos necesarios en caso de una pandemia u otra emergencia.

Los solicitantes han recuperado múltiples anticuerpos monoclonales que son inmunorreactivos con la proteína HA_0 de la gripe a partir de múltiples clados (SEQ ID NO: 9-23, 26-40, 42-56 y 59-73). Otras secuencias incluyen la secuencia de aminoácidos para la región constante de la cadena pesada de IgG1 humana (SEQ ID NO: 8), la secuencia de aminoácidos para la región kappa constante de la cadena ligera humana (SEQ ID NO: 24), la

secuencia de aminoácidos para la región lambda constante de cadena ligera humana (SEQ ID NO: 25), la secuencia de nucleótidos para la región constante de cadena pesada humana (SEQ ID NO: 41), la secuencia de nucleótidos para la región kappa constante de cadena ligera humana (SEQ ID NO: 57), y la secuencia de nucleótidos para la región lambda constante de la cadena ligera humana (SEQ ID NO: 58).

Dos de estos mAbs, MAB53 y MAB8, tienen reactividad cruzada sustancial entre clados de influenza importantes, emparentados de forma lejana. Como se muestra en las Figuras 1A y B, cada uno de estos se une a tres clados diferentes con afinidad razonable o alta. MAB53 se une a HA_0 a partir de los clados H1, H9 y H7 y MAB8 se une a la proteína HA_0 de los clados H1, H7 y H3. Los resultados que se muestran en la Figura 1 se obtuvieron mediante un ensayo ELISA contra la proteína HA_0, e implican que las afinidades están en el rango nanomolar. La reactividad frente al trímero nativo de HA de todos los clados del Grupo 1 se verificó usando HA expresado en células HEK293 con unión de anticuerpo medida por citometría de flujo.

Estos resultados se confirmaron usando un sistema de ensayo alternativo, el ensayo de unión basado en la interferometría de bionivel denominado biosensor ForteBio®, como se muestra en las Figuras 2A y 2B. Según lo medido por este ensayo más preciso, las afinidades son las siguientes:

MAB53/H1 = 60 M, H5 = 6 nM, H7 = 70 pM, H9 = 30 pM;

MAB8/H1 = 9 nM, H3 = 16 nM, H5 = 0,2 nM.

Ambos MAB53 y MAB8 son anticuerpos completamente humanos, pero se incluyen además en la invención anticuerpos similares característicos de otras especies. En el contexto de la invención, "anticuerpos" y sus fragmentos incluyen aquellas porciones de la molécula que son pertinentes para la unión; así, los fragmentos incluirían regiones variables solamente y "anticuerpos", como un término general, serían además considerados como que incluyen tales fragmentos. Así, los fragmentos F_{ab}, $F_{(ab')2'}$, y fragmentos Fv están incluidos también como anticuerpos de cadena sencilla recombinantemente producidos, y fusiones de tales construcciones que crean agentes biespecíficos. Los anticuerpos quiméricos, humanizados y humanos están todos dentro del alcance de la presente invención ya que son anticuerpos imitadores basados en otras estructuras proteicas tales como fibronectina, transferrina, o lipocalina. Igualmente, ahora existen múltiples tecnologías para la fabricación de una molécula tipo anticuerpo sencilla que incorpora dominios de especificidad de antígeno a partir de dos anticuerpos separados (anticuerpo bi-específico). De este modo, se puede construir un único anticuerpo con una reactividad de cepa muy amplia usando los dominios Fab de anticuerpos individuales con una amplia reactividad para el Grupo 1 y el Grupo 2, respectivamente. Han sido descritas tecnologías adecuadas por Macrogenics (Rockville, MD), Micromet (Bethesda, MD) y Merrimac (Cambridge, MA). (Véase, por ejemplo, Orcutt KD, Ackerman ME, Cieslewicz M, Quiroz E, Slusarczyk AL, Frangioni JV, Wittrup KD. A modular IgG-scFv bispecific antibody topology, Protein Eng Des Sel. (2010) 23: 221-228; Fitzgerald J, Lugovskoy A. Rational engineering of antibody therapeutics targeting multiple oncogene pathways. MAbs. (2011) 1: 3 (3); Baeuerle PA, Reinhardt C. Bispecific T-cell engaging antibodies for cancer therapy. Cancer Res. (2009) 69: 4941-4944.)

Para identificar el epítopo al que se une MAB53, se realizaron ensayos ELISA con respecto a la proteína HA_0 sin dividir, el fragmento HA_1 y el fragmento HA_2. Como se muestra en las Figuras 3A y B, mientras que MAB53 se une con alta afinidad a HA_0, no se une a HA_1, lo que implica la unión al fragmento de HA_2 complementario. Para confirmar esta hipótesis, se inmovilizó un péptido derivado de HA_2 en una placa recubierta con estreptavidina usando una biotina C-terminal. Específicamente, la secuencia probada fue RGLFGAIAGFIENGW (SEQ ID NO: 74). También se usaron porciones de flanqueo irrelevantes. MAB53 fue confirmado que era capaz de unirse a este péptido. Como MAB53 no se une a HA_0 cuando se analiza mediante transferencia Western, se supone que el epítopo dominante es, al menos en parte, de naturaleza conformacional.

También se ha encontrado que MAB8 y MAB53 se unen a los epítopos mismos o cercanos como se demuestra por su capacidad para competir entre sí por la unión a la proteína HA_0 del clado H_1. Esto se mostró usando un ensayo de FortéBio® usando 2 µg/ml de anticuerpo y HA_0 50 nM de H_1. Como se muestra en la Figura 4A, la señal obtenida de MAB53 unido a la superficie de FortéBio® se aumenta cuando se agrega una solución de HA_0 50 nM. Sin embargo, cuando se agrega MAB8, no se produce ninguna señal adicional. Por lo tanto, MAB53 bloquea el epítopo unido por MAB8. Como se muestra en la Figura 4B, sin embargo, otro anticuerpo que es inmunorreactivo con HA_0, MAB30, se une, aparentemente, a un epítopo diferente ya que la señal se potencia cuando se agrega al MAB53-HA_0 acoplado.

De manera importante, MAB53 y MAB8 difieren en que MAB8 se libera de la proteína HA_0 cuando el pH se reduce a 6, mientras que MAB53 no lo hace. Esta diferencia es significativa ya que esto parece predecir la capacidad de neutralización. En pruebas de la capacidad de MAB8 para neutralizar la infección viral por H1N1 en un ensayo de reducción de placa en células diana MDCK, bajas dosis de MAB53 de 1-5 µg/ml de infección neutralizada por H1N1, por H7N3, H5N1 y H9N2. Sin embargo, MAB8 no neutraliza la infección por estas cepas. Por lo tanto, las cepas neutralizantes se pueden seleccionar preferentemente lavando el MAB o fragmento unido a pH 6 durante la selección primaria, eliminando así de HA_0 MAB que es poco probable que permanezcan unidos a medida que el complejo anticuerpo-virus entra en la célula a través del compartimento endosómico y, por tanto, se espera que tenga una capacidad reducida para neutralizar el virus.

Por ejemplo, en el método CellSpot, HA_0 se puede unir a un soporte sólido (perlas fluorescentes) y capturarse mediante el MAB o una mezcla de MAB, luego lavar a pH 6.

El MAB53 se produce por recombinación y ha sido secuenciado. Las secuencias de longitud completa de la cadena pesada y la cadena ligera son las siguientes:

Cadena Pesada:

QVQLVQSGAEVRKPGSSVKVSCKVSGGIIRKYAINWVRQAPGQGLEWMGGIIAIFNTANYAQKFQGRVTITADESTS TVYMELSSLRSEDTALYYC**ARGMNYYSDYFDYWGQGSLVTVSP**ASTKGPSVFPLVPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:75); y

Cadena ligera:

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSNNLAWYQHKPGQAPRLLIFGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSPALTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:76).

Las secuencias en negrita son dominios variables, y las secuencias sin negrita representan la cadena constante de IgG1 para la cadena pesada y cadena constante kappa para la cadena ligera.

Además, estas regiones variables se analizaron de acuerdo con la evaluación de Kabat CDR basada en las regiones marco coincidentes. Como se muestra en la Figura 5A, CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada de IGHV1-69*01 (SEQ ID NO: 83) son GGIIRKYAIN (SEQ ID NO: 77), GGIIAIFNTANYAQKFQG (SEQ ID NO: 78) y ARGMNYYSDYFDY (SEQ ID NO: 79), respectivamente. Como se muestra en la Figura 5B, CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera IGKV3-20*01 (SEQ ID NO: 84) son RASQSVRSNNLA (SEQ ID NO: 80), GASSRAT (SEQ ID NO: 81) y QQYGSSPALT (SEQ ID NO: 82), respectivamente.

Como se muestra en la Figura 6, MAB53 neutraliza H1N1 in vitro en un ensayo de placa.

También se ha demostrado que los ratones pretratados con dosis graduales de MAB53 sobreviven a la exposición de títulos letales de los virus H1N1 y H5N1 con 100% de protección contra la exposición a H1N1, como se muestra en la Figura 7. La potencia es comparable a un anticuerpo de la técnica anterior descrito por Crucell que no muestra actividad contra las cepas del Grupo 2. Throsby M., y col., PLoS One. (2008) 3: e3942. Epub 2008 Dec 16. Estos son anticuerpos monoclonales neutralizantes heterosubtípicos protectores cruzados contra H5N1 y H1N1 recuperados de células B humanas con memoria IgM+.

Como se muestra en la Figura 7A, MAB53 proporcionó protección completa a 10 mg/kg; el 90% sobrevivió a 2 mg/kg y el 50% sobrevivió a 0,4 mg/kg. En comparación, el anticuerpo de la técnica anterior de Crucell dio una protección completa a 2 mg/kg, pero solo el 20% sobrevivió cuando se administraron 0,7 mg/kg. Esto es a pesar del hecho de que la letalidad de la dosis viral fue menor que la del experimento mostrado en la Figura 7A; solo el 90% de los ratones murió después de la infección, mientras que en el experimento que se muestra en la Figura 7A, todos los ratones murieron en el día 6. Esto demuestra que MAB53 es altamente potente.

Cuando la exposición por H5N1 se sustituyó por la exposición por H1N1, para MAB53 se muestra en la Figura 7B, 10 mg/kg dieron 80% de supervivencia; 2 mg/kg dieron 60% de supervivencia y 0,4 mg/kg dieron 50% de supervivencia. En comparación, para el anticuerpo de la técnica anterior, se obtuvo una supervivencia del 100% a 5 mg/kg y una supervivencia del 60% a 1,7 mg/kg. Por lo tanto, las tasas de supervivencia a 1,7 mg/kg y 2 mg/kg fueron comparables. En este caso, la dosis viral en sí misma fue ligeramente menos potente en los ratones probados con MAB53.

Como se muestra en la Figura 8, se administró MAB53 (10 mg/kg) como tratamiento después de la infección en el día +3 frente a la cepa H5N1 de alta patología. El anticuerpo de control es isotipo compatible, pero no reconoce ningún antígeno de la gripe. El protocolo de infección y tratamiento es el mismo que el de la Figura 7A, pero administrado en el día +3 en lugar del día -1.

Se realizó un análisis de Pepscan, estableciendo que MAB53 y CR6261 se unen a regiones similares de HA, pero a diferentes epítopos (datos no mostrados). Esto es consistente con la actividad diferente de los dos anticuerpos.

Por lo tanto, MAB53 y los anticuerpos que se unen al mismo epítopo en las mismas condiciones son efectivos como vacunas pasivas adecuadas para la protección de poblaciones contra epidemias y pandemias, y para el uso profiláctico o terapéutico contra la gripe estacional para pacientes con un sistema inmune debilitado.

Listado de secuencias

NVPEKQTR (SEQ ID NO:1)

GIFGAIAGFIE (SEQ ID NO:2)

NIPSIQSR (SEQ ID NO:3)

GLFGAIAGFIE (SEQ ID NO:4)

PAKLLKER (SEQ ID NO:5)

GFFGAIAGFLE (SEQ ID NO:6)

RGI/L/F FGAIAGFLE (SEQ ID NO:7).

Secuencia de aminoácidos HC de IgG1 humana de la región constante (SEQ ID NO:8)
ASTKGPSVFPLVPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Secuencia de aminoácidos HC de MAB1 del dominio variable (SEQ ID NO:9)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLICRVSGGSISSHYWSWIRQPPGKGLEWIGYISYRG
RSNHNPSLGRRVSMSIDTSENQFSLNLSSVIAADTAVYYCARDATGIREINALDI
WGQGTTVTVSS

Secuencia de aminoácidos HC de MAB8 del dominio variable (SEQ ID NO: 10)
EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYTMSWVRQAPGQGLEWVSSITRTS
SNIYYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMHSLRVEDTAVYYCARISGVVGPVPFDY
WGQGTLITVSS

Secuencia de aminoácidos HC de MAB30 del dominio variable (SEQ ID NO:11)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDHYMDWVRQAPGKGLEWVGRIRNKA
AIYTTEYAASVKGRFTISRDDLKSSVYLQMNSLKTDDTAIYYCARSYGYFDYWGQ
GTLVTVSS

Secuencia de aminoácidos HC de MAB42 del dominio variable (SEQ ID NO: 12)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFNGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINLSS
GGTDYAQKFQGWVTLTRDTSITTAYMELSSLRSNDTAVYYCARIRPRTGGLDSWG
QGTLVIVSS

Secuencia de aminoácidos HC de MAB48 del dominio variable (SEQ ID NO: 13)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGVTFTAYAISWVRQAPGRGLEWMGGISPLF
GIVNFGQNFQGRVTITADKSTGAAYMELSSLSSEDTAMYYCARGPYYYDRSHLDY
WGQGTLVTVSS

Secuencia de aminoácidos HC de MAB49 del dominio variable (SEQ ID NO: 14)
QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIGMF
GTTNYAQKFQGRVTITADEFTSTAYMELTSLRSDDTAMYYCARDRNYYASGTYDH
WGQGTLVTVSS

Secuencia de aminoácidos HC de MAB52 del dominio variable (SEQ ID NO: 15)
QVLLVQSGAEVKKPGSSVNISCKASGGTFSNYAISWVRQAPGQGLDWMGRIIPIF
GTANYAQKFQGRLTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVFYCAITKPGSVYALDVW
GQGTTVTVSS

Secuencia de aminoácidos HC de MAB53 del dominio variable (SEQ ID NO:16)

QVQLVQSGAEVRKPGSSVKVSCKVSGGIIRKYAINWVRQAPGQGLEWMGGIIAIF
NTANYAQKFQGRVTITADESTSTVYMELSSLRSEDTALYYCARGMNYYSDYFDYW
GQGSLVTVSP

Secuencia de aminoácidos HC de MAB285 del dominio variable (SEQ ID NO:17)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCRASGYTFTGYYMQWVRQAPGQGLEWMGFINANT
GVTNFAQKFQGRVTLTRDTSISTAYMELRRLTSADTAVYYCARAPQWLSYSFDIW
GQGTMVTVSS

Secuencia de aminoácidos HC de MAB321 del dominio variable (SEQ ID NO:18)
EVQLVESGAEVRSPGASVKLSCKASAYTFINYYLHWVRQAPGQRLEWMGWINPDS
GVTEYAQTFQGRVTMTRDTSINTAYLDLERLTSDDTAVYYCARGFIPWGGKYFYL
DYWGQGTLVTVSS

Secuencia de aminoácidos HC de MAB322 del dominio variable (SEQ ID NO:19)
QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCSVSGSFIRSGDYNWSWIRQPPGKGLEWIGYIDN
SGSTHYNPSLKSRVSISVDTSKNHLSLKLSFVTDADTGVYYCAGEQASDSRGNYY
YYAMDVWGQGTPVTVSS

Secuencia de aminoácidos HC de MAB375 del dominio variable (SEQ ID NO:20)
QVQLQQSGPGLMKPSETLSLSCTVSGDSVSSFYWSWIRQSPGKGLEWIGYLLYSG
NTKYNPSLKSRATISRDTSKNQLSLELTSLTAADTAVYYCARVVRWRHGGDLDVW
GQGTMVTVSS

Secuencia de aminoácidos HC de MAB376 del dominio variable (SEQ ID NO:21)
QVQLVQSGGDLVQPGGSLRLSCAVSGFIFRKYIMSWVRQAPGKGPEWVAVISSSG
DRTFYADSVEGRFIVSRDNSKDTLFLQMNSLRTEDTAMYYCAKDLLGFCSGGDCL
KVFDLWGRGTMVTVSS

Secuencia de aminoácidos HC de MAB377 del dominio variable (SEQ ID NO:22)
QVQLLQSGPGLIKASETLSLSCSVSNDSVSNYYWSWIRQSPEKGLEWIGYLLYSG
NTKYNPSLKSRAIISRDMSKNQLSLRVTSVTAADTAIYYCARVVRWRFGGDMDVW
GQGTAVTVST

Secuencia de aminoácidos HC de MAB378 del dominio variable (SEQ ID NO:23)
QVQLQQSGPGLIKPSETLSLSCSVSGDSVNNYYWSWIRQPPEKGLEWIGYLQYSG
STKYNPSLKSRVTISRDTSKNQLSLKLTSVTAADTAIYYCARVVRWRHGGDMDVW
GQGTAVTVSS

Secuencia de aminoácidos LC humana de la región constante kappa (SEQ ID NO:24)
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Secuencia de aminoácidos LC humana de la región constante lambda (SEQ ID NO:25)
GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET
TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVVPAECS

Secuencia de aminoácidos LC de MAB1 (SEQ ID NO:26)
DIQMTQSPSSLSASGGDRVTITCRASQSVSTYLNWYQQKPGKAPNLLVYAVSNLQ
RGVPSRFSGSGSGTHFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSDPLTFGGGTKVEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Secuencia de aminoácidos LC de MAB8 (SEQ ID NO:27)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTISKYLNWYQQKPGRAPKLLIYSASSLQ
SGVPSRFTGSGSGTDFTLTITSLQPEDFATYYCQQSYRPSQITFGPGTKVDIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Secuencia de aminoácidos LC de MAB30 (SEQ ID NO:28)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGNAPNLLIYKASSLE
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDTYSPTFGQGTKVEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Secuencia de aminoácidos LC de MAB42 (SEQ ID NO:29)
QSALTQPASVSGSAGQSITISCTGTSSDVGAYNFVSWYQHHPGKAPKLMIYDVDN
RPSGVSNRFSGSKSGDTASLTISGLQAEDEADYYCSSYRRNGPWVFGGGTKLTVL

GQPKAAPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET
TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVVPAECS

Secuencia de aminoácidos LC de MAB48 (SEQ ID NO:30)
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSDLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYVSSPLTFGGGTKVEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Secuencia de aminoácidos LC de MAB49 (SEQ ID NO:31)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISRYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASSLQ
SGVPSRFGGSGSGTDFTLTISSLQPEDFALYYCQQTYSIPITFGQGTRLDFKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Secuencia de aminoácidos LC de MAB52 (SEQ ID NO:32)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTISTYLNWYQQKPGKAPNLLIYTASSLQ
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYDAPTWTFGPGTKVEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Secuencia de aminoácidos LC de MAB53 (SEQ ID NO:33)
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSNNLAWYQHKPGQAPRLLIFGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPALTFGGGTKVEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Secuencia de aminoácidos LC de MAB285 (SEQ ID NO:34)
QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNPVNWYQQLPGTAPRLLIYSNNQR
PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCTSWDDSLNAWVFGGGTRLTVL
GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET
TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVVPAECS

Secuencia de aminoácidos LC de MAB321 (SEQ ID NO:35)
DIVLTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQSINNYLNWYQQKPGNAPRILIYGASSLV
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYRPLYTFGPGTQLDVKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Secuencia de aminoácidos LC de MAB322 (SEQ ID NO:36)
DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESISAYLNWYQHTPGRAPKLLIYAASSLE
TGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGLQPEDFVTYYCQQTYNTPRTFGQGTKVEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Secuencia de aminoácidos LC de MAB375 (SEQ ID NO:37)

DIQMTQSPSFLSASVGDRVTFTCRASQGIASSLAWYQQKAGKAPKLLIYAASTLE
DGVPSRFSGSGFGTEFTLTITSLQPEDFATYYCHQVNSYPRTFGPGTTVDINR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Secuencia de aminoácidos LC de MAB376 (SEQ ID NO:38)
DIQMTQSPSTLSASVGDTVTITCRASQSISTWLAWFQQKPGRAPKLLIYQASSLE
GGVPSRFSGSGSGTDFNLTISGLQPDDFATYYCLQYNTYSKSFGQGTKVEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Secuencia de aminoácidos LC de MAB377 (SEQ ID NO:39)
DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGIATSLAWYQQKPGKAPRLLIYAASTLE
SGVPSRFSGGGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQVNSYPRTFGPGTKLDVKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Secuencia de aminoácidos LC de MAB378 (SEQ ID NO:40)
DIQMTQSPSFLSASVGDRVTMTCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLE
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAIYYCQQVNGYPRTFGPGTKVDIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Secuencia de nucleótidos HC de IgG1 humana de la región constante (se subrayan los intrones) (SEQ ID NO:41)
GCCTCCACCAAGGGCCCATCAGTCTTCCCCCTGGCACCCTCTACCAAGAGCACCT
CTGGGGGCACAACGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT
GACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT
GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA
GCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC
CAAGGTGGACAAGAGAGTTGGTGAGAGGCCAGCACAGGGAGGGAGGGTGTCTGCT
GGAAGCCAGGCTCAGCGCTCCTGCCTGGACGCATCCCGGCTATGCAGTCCCAGTC
CAGGGCAGCAAGGCAGGCCCCGTCTGCCTCTTCACCCGGAGGCCTCTGCCCGCCC
CACTCATGCTCAGGGAGAGGGTCTTCTGGCTTTTTCCCCAGGCTCTGGGCAGGCA
CAGGCTAGGTGCCCCTAACCCAGGCCCTGCACACAAAGGGGCAGGTGCTGGGCTC

AGACCTGCCAAGAGCCATATCCGGGAGGACCCTGCCCCTGACCTAAGCCCACCCC
AAAGGCCAAACTCTCCACTCCCTCAGCTCGGACACCTTCTCTCCTCCCAGATTCC
AGTAACTCCCAATCTTCTCTCTGCAGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACA
TGCCCACCGTGCCCAGGTAAGCCAGCCCAGGCCTCGCCCTCCAGCTCAAGGCGGG
ACAGGTGCCCTAGAGTAGCCTGCATCCAGGGACAGGCCCCAGCCGGGTGCTGACA
CGTCCACCTCCATCTCTTCCTCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT
CCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA
CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG
AATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCG
AGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGTGGGACCCGTGGGGTGCGAGGGCCACATGG
ACAGAGGCCGGCTCGGCCCACCCTCTGCCCTGAGAGTGACCGCTGTACCAACCTC
TGTCCCTACAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG
GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA
GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC
ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAA
ATGA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de HC de MAB1 (SEQ ID NO:42)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGT
CCCTCATCTGCAGAGTCTCTGGTGGCTCGATCAGTAGTCATTACTGGAGCTGGAT
CCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGATATATTTCTTATAGGGGG
AGAAGCAACCACAATCCTTCCCTTGGGAGACGAGTCTCTATGTCAATAGACACGT
CGGAGAACCAGTTCTCCCTGAACCTGAGCTCTGTGATCGCTGCGGACACGGCCGT
ATATTACTGTGCGAGAGATGCTACTGGGATCAGAGAAATCAATGCTCTTGATATC
TGGGGCCAAGGGACAACGGTCACCGTCTCTTCA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de HC de MAB8 (SEQ ID NO:43)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGTTTCACTTTCAGTACCTATACTATGAGTTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGGCAGGGGCTAGAGTGGGTCTCGTCCATTACTAGGACTAGT
AGTAATATATACTACGCAGACTCAGTGGAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACA
ACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAGATGCATAGCCTGAGAGTCGAAGACACGGC
TGTGTATTACTGTGCGAGAATCAGCGGGGTAGTGGGACCTGTCCCCTTTGACTAC
TGGGGCCAGGGAACCCTGATCACCGTCTCCTCT

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de HC de MAB30 (SEQ ID NO:44)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGAGGGTCCCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACCACTACATGGACTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGGCCGTATTAGAAATAAAGCT
GCCATTTACACCACAGAATACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAA

GAGATGATTTAAAGAGCTCAGTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAAAACCGACGA
CACGGCCATATATTACTGTGCTAGGAGCTATGGATACTTTGACTACTGGGGCCAG
GGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de HC de MAB42 (SEQ ID NO:45)

CAGGTGCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGA
AGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATATTCCTTCAACGGCTACTATATGCACTGGGT
GCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTTGGATCAACCTGAGCAGT
GGTGGCACAGATTATGCACAGAAATTTCAGGGGTGGGTCACTTTGACCAGGGACA
CGTCCATCACCACAGCCTACATGGAGTTGAGCAGCCTGAGATCGAACGACACGGC
CGTGTATTACTGTGCGAGAATTAGACCTCGCACTGGTGGACTTGACTCCTGGGGC
CAGGGAACCCTGGTCATCGTCTCCTCA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de HC de MAB48 (SEQ ID NO:46)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGA
AAGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGTCACCTTCACCGCCTATGCTATCAGTTGGGT
GCGACAGGCCCCTGGACGAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCAGCCCTTTGTTT
GGAATAGTAAATTTCGGACAGAACTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACA
AATCCACGGGCGCAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGCTCTGAGGACACGGC
CATGTATTACTGTGCGAGAGGACCCTATTATTACGATAGAAGTCACCTAGACTAC
TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de HC de MAB49 (SEQ ID NO:47)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGTCCTCGGTGA
AGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGTTATGCTATTAGCTGGGT
GCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCGGTATGTTT
GGAACAACAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACG
AATTCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGACCAGCCTGAGATCTGACGACACGGC
CATGTATTACTGTGCGAGAGACCGAAATTACTATGCTTCGGGGACTTATGACCAC
TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de HC de MAB52 (SEQ ID NO:48)

CAAGTGCTGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAAGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGA
ATATCTCTTGCAAGGCTTCTGGAGGCACTTTCAGCAACTATGCTATCTCCTGGGT
GCGACAGGCCCCTGGACAAGGTCTTGACTGGATGGGAAGGATCATCCCTATCTTT
GGAACAGCAAACTACGCACAGAAATTCCAGGGCAGACTCACCATTACCGCGGACG
AATCCACGAGCACAGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGATCTGAAGACACGGC
CGTGTTTTACTGTGCGATTACTAAACCGGGGTCTGTCTACGCTTTGGACGTCTGG
GGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de HC de MAB53 (SEQ ID NO:49)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAGGAAGCCGGGGTCCTCGGTGA
AGGTCTCCTGCAAGGTTTCTGGAGGCATCATTAGGAAATATGCTATCAACTGGGT
GCGACAGGCCCCCGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCGCTATCTTT
AATACAGCAAACTATGCACAGAAATTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACG
AGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAAGACACGGC
CCTTTATTACTGTGCGAGAGGAATGAATTACTACAGTGACTACTTTGACTACTGG
GGCCAGGGAAGCCTTGTCACCGTCTCCCCA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de HC de MAB285 (SEQ ID NO:50)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGA
AGGTCTCCTGCCGGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCAGTGGGT
GCGGCAGGCCCCTGGCCAAGGGCTTGAGTGGATGGGATTCATCAATGCTAACACT
GGTGTCACAAACTTTGCTCAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCTTGACCAGGGACA
CGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGGCTGACATCTGCCGACACGGC
CGTGTATTACTGTGCGAGAGCGCCCCAGTGGTTATCGTATTCTTTTGATATCTGG
GGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de HC de MAB321 (SEQ ID NO:51)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGCTGAGGTGAGGAGCCCTGGGGCCTCAGTGA
AGCTCTCCTGCAAGGCTTCTGCATACACCTTCATCAACTACTATCTGCACTGGGT
GCGACAGGCCCCTGGACAAAGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTGACAGT
GGTGTCACAGAATATGCACAGACATTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACA
CGTCCATCAATACAGCCTACCTGGACCTGGAGAGACTGACATCTGACGACACGGC
CGTATATTACTGTGCGAGAGGTTTTATTCCTTGGGGTGGGAAGTACTTCTACCTT
GACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de HC de MAB322 (SEQ ID NO:52)

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGT
CCCTCACCTGCAGTGTATCTGGTAGTTTCATCAGAAGTGGAGATTATAATTGGAG
TTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCGATAAT
AGCGGGAGCACCCACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTAGCATATCAGTGG
ACACGTCCAAGAACCACTTGTCCCTGAAGCTGAGTTTTGTGACTGACGCAGACAC
GGGCGTGTATTACTGTGCCGGAGAACAAGCGTCTGATAGTCGTGGTAATTACTAC
TACTACGCTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCCCGGTCACCGTCTCCTCA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de HC de MAB375 (SEQ ID NO:53)

CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCGGGCCCCGGACTGATGAAGCCTTCGGAGACCCTGT
CCCTCAGCTGCACTGTCTCTGGTGACTCCGTCAGTAGTTTTTATTGGAGTTGGAT
TCGGCAGTCTCCAGGAAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATTTGCTTTACAGTGGG
AATACCAAGTATAATCCGTCCCTCAAGAGTCGAGCCACCATATCAAGAGACACGT
CCAAGAACCAGTTGTCCCTGGAGTTGACCTCTCTGACCGCTGCGGACACGGCCGT
CTACTATTGTGCGAGAGTGGTGAGATGGCGACATGGTGGCGATTTGGACGTCTGG
GGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de HC de MAB376 (SEQ ID NO:54)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGGGGGGACTTGGTCCAGCCGGGGGGGTCCCTGA
GACTGTCATGTGCAGTCTCTGGATTCATCTTTAGAAAATATATCATGAGTTGGGT
CCGGCAGGCTCCAGGGAAGGGGCCGGAGTGGGTCGCAGTTATTAGTTCTAGTGGT
GACCGGACATTCTACGCCGACTCCGTGGAGGGCCGCTTCATCGTCTCCAGAGACA
ATTCCAAGGACACACTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAACCGAGGACACGGC
CATGTATTACTGTGCGAAAGACCTTTTGGGATTTTGTAGTGGTGGTGATTGCCTG
AAGGTCTTCGATCTCTGGGGCCGAGGCACCATGGTCACTGTCTCCTCA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de HC de MAB377 (SEQ ID NO:55)

CAGGTGCAGCTGCTGCAGTCGGGCCCAGGACTGATAAAGGCTTCGGAGACCCTGT
CTCTCAGCTGCAGTGTCTCTAATGACTCCGTCAGTAATTATTATTGGAGTTGGAT
CCGGCAGTCCCCAGAGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATTTGCTTTATAGTGGG
AATACCAAGTACAATCCCTCCCTCAAGAGTCGAGCCATCATATCAAGAGACATGT
CCAAAAATCAGTTGTCCCTCAGAGTGACTTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCAT
ATATTATTGTGCGCGAGTGGTGAGATGGCGATTTGGTGGTGATATGGACGTCTGG
GGTCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCACA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de HC de MAB378 (SEQ ID NO:56)

CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCGGGCCCAGGACTGATAAAGCCTTCGGAGACCCTGT
CTCTCAGCTGCTCTGTCTCTGGTGACTCCGTCAATAATTATTATTGGAGTTGGAT
CCGGCAGCCCCCAGAGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATCTGCAGTATAGTGGG
AGTACAAAGTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAAGAGACACGT
CCAAAAACCAGTTGTCCCTGAAGCTGACCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCAT
ATATTATTGTGCGAGAGTGGTGAGATGGCGACATGGTGGGGATATGGACGTCTGG
GGCCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTCT

Secuencia de nucleótidos LC humana de la región constante kappa (SEQ ID NO:57)

CGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGA
AATCTGGAACTGCTAGCGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC
CAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT
GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGC
TGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCA
GGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

Secuencia de nucleótidos LC humana de la región constante lambda (SEQ ID NO:58)

GGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCTAGCGAGGAGC
TTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGC
CGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACC
ACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCC
TGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGA
AGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGTCCCTGCAGAATGCTCT

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de LC de MAB1 (SEQ ID NO:59)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGGAGGAGACAGAG
TCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGTGTTAGTACGTATTTAAATTGGTATCA
GCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACCTCCTGGTCTATGCTGTATCCAATTTACAA
CGTGGCGTGCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACACATTTCACTCTCA
CAATCAGCAGTCTGCAACCTGAGGATTTCGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTA
CAGTGACCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de LC de MAB8 (SEQ ID NO:60)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAG
TCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGACCATTAGCAAGTATTTAAATTGGTATCA
GCAGAAGCCAGGGAGAGCCCCTAAACTCCTGATCTACTCTGCGTCCAGTTTGCAA
AGTGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCA
CCATCACCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTA
CAGACCCTCCCAGATCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de LC de MAB30 (SEQ ID NO:61)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAG
TCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGTTGGTTGGCCTGGTATCA
GCAGAAACCAGGGAACGCCCCTAACCTCCTGATCTATAAGGCGTCTAGTTTAGAA
AGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCA
CCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATGA
TACTTATTCTCCGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de LC de MAB42 (SEQ ID NO:62)
CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGGGTCTGGGTCTGCTGGACAGGCGATCA
CCATCTCCTGCACTGGAACCGGCACTGACGTCTGTGCTTATAACTTTGTCTCCTG
GTACCAACACCACCCCGGCGAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCGATAAT
CGGCCCTCATGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGTAACACGGCCT
CCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTACTACTGCAGCTC
ATATAGAAGGAACGGCCCTTGCTTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTG

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de LC de MAB48 (SEQ ID NO:63)
GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAG
CCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTGGCAGCAGCGACTTAGCCTGGTA
CCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATATATGGTGCATCCAGCCGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTC
TCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTA
TGTCAGTTCACCCCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAG

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de LC de MAB49 (SEQ ID NO:64)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAG
TCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGGTATTTAAATTGGTATCA
GCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTATTCTGCATCCAGTTTGCAA
AGTGGGGTCCCATCAAGGTTCGGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCA
CCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCACTTTACTACTGTCAACAGACTTA
CAGTATCCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGACTTTAAA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de LC de MAB52 (SEQ ID NO:65)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAG
TCACTATCACTTGCCGGGCAAGTCAGACCATTAGCACCTATTTAAATTGGTATCA
GCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACCTCCTGATCTATACTGCATCCAGTTTGCAA
AGCGGGGTCCCATCAAGATTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCA
CCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGAGTTA
CGATGCCCCCACGTGGACCTTCGGCCCAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de LC de MAB53 (SEQ ID NO:66)
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAG
CCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGAAGCAACAACTTAGCCTGGTA
CCAGCACAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTC
TCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTATATTACTGTCAGCAGTA
TGGTAGCTCACCTGCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de LC de MAB285 (SEQ ID NO:67)
CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCA
CCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATCCTGTAAACTGGTA
CCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAGACTTCTCATCTATAGTAATAATCAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCC
TGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTACTACTGTACATCATG
GGATGACAGCCTGAATGCTTGGGTGTTCGGCGGGGGGACCAGGCTGACCGTCCTA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de LC de MAB321 (SEQ ID NO:68)

GATATCGTGTTGACTCAGTCTCCACCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGGGACAGAG
TCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAATAACTACTTAAATTGGTATCA
ACAGAAACCAGGGAACGCCCCAAGAATACTAATCTATGGTGCATCCAGTTTGGTA
AGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCCTCA
CCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTA
CCGGCCCCTGTACACTTTTGGCCCGGGGACCCAGCTGGATGTCAAA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de LC de MAB322 (SEQ ID NO:69)
GATATCGTGATGACCCAGTCTCCATCTTCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAG
TCACCATCACTTGCCGGGCAAGTGAGAGCATTAGCGCTTATTTAAATTGGTATCA
GCACACACCAGGGAGAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCCTCCAGTTTGGAA
ACTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGCACAGAATTCACTCTCA
CCATCAGCGGTCTGCAACCTGAAGATTTTGTCACTTACTACTGTCAACAGACTTA
CAATACCCCTCGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de LC de MAB375 (SEQ ID NO:70)
GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTTCTTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAG
TCACCTTCACTTGCCGGGCCAGTCAGGGCATTGCCAGTTCTTTAGCCTGGTATCA
GCAAAAAGCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCTTCTACTTTGGAA
GATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATTTGGGACAGAATTCACTCTCA
CAATCACCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACCTATTACTGTCATCAGGTGAA
TAGTTACCCTCGGACTTTCGGCCCTGGGACCACAGTGGATATCAAC

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de LC de MAB376 (SEQ ID NO:71)
GATATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACACAG
TCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTACTTGGTTGGCCTGGTTTCA
GCAGAAACCAGGGAGAGCCCCTAAACTCCTGATCTATCAGGCGTCTAGTTTGGAA
GGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAACCTCA
CCATCAGCGGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCTACAATATAA
CACTTATTCGAAGTCATTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de LC de MAB377 (SEQ ID NO:72)
GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTTCTTGTCTGCATCTGTCGGAGACAGAG
TCACCATCACCTGCCGGGCCAGTCAGGGCATTGCCACTTCTTTAGCCTGGTATCA
GCAAAAACCTGGGAAAGCCCCGAGGCTCCTGATCTATGCTGCATCCACTTTGGAA
AGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCGGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCA
CAATCAGCAGTCTGCAGCCCGAAGATTTTGCTGTTTATTACTGTCAACAGGTTAA
CTCCTATCCTCGGACTTTCGGCCCTGGGACCAAACTGGATGTCAAAC

Secuencia de nucleótidos del dominio variable de LC de MAB378 (SEQ ID NO:73)
GATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTTCTTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAG
TCACCATGACCTGCCGGGCCAGTCAGGGCATTAGCAGTTATTTAGCCTGGTATCA
GCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCGACTTTGGAA
AGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCA
CAATCAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATTTTGCAATTTATTACTGTCAACAGGTTAA
TGGTTACCCTCGGACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC

RGLFGAIAGFIENGW (SEQ ID NO:74).

Cadena pesada de MAB53 (SEQ ID NO:75)

QVQLVQSGAEVRKPGSSVKVSCKVSGGIIRKYAINWVRQAPGQGLEWMGGIIAIF
NTANYAQKFQGRVTITADESTSTVYMELSSLRSEDTALYYCARGMNYYSDYFDYW
GQGSLVTVSPASTKGPSVFPLVPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA
LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

Cadena ligera de MAB53 (SEQ ID NO:76)
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSNNLAWYQHKPGQAPRLLIFGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPALTFGGGTKVEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

GGIIRKYAIN (SEQ ID NO:77)

GGIIAIFNTANYAQKFQG (SEQ ID NO:78)

ARGMNYYSDYFDY (SEQ ID NO:79)

RASQSVRSNNLA (SEQ ID NO:80)

GASSRAT (SEQ ID NO:81)

QQYGSSPALT (SEQ ID NO:82)

IGHV1-69*01 (SEQ ID NO:83)
QVQLVQSGAEVRK PGSSVKVSCKVSGGIIRKYAINWVRQAPGQG
LEWMGGIIAIFNTANYAQKFQGRVTITADESTSTVYMELSSLRSEDTALYYCARG
MNYYSDYFDYWGQGSLVTTVS

IGKV3-20*01 (SEQ ID NO:84)
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSNNLAWYQHKPGQAPRLLIFGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPALTFGGGTKVEIK

LISTADO DE SECUENCIAS

[0038]

<110> TRELLIS BIOSCIENCE, INC.
KAUVAR, Lawrence M.
ELLSWORTH, Stote
USINGER, William
MCCUTCHEON, Krista Maureen
PARK, Minha

<120> ANTICUERPOS ÚTILES EN LA INMUNIZACIÓN PASIVA CONTRA LA GRIPE

<130> 388512012840

<140> Todavía no asignada
<141> Simultáneamente con la presente

<150> Documento US 61/445.455
<151> 2011-02-22

<150> Documento US 61/443.103
<151> 2011-02-15

<150> Documento US 61/355.978
<151> 2010-06-17

<160> 84

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia consenso A/H3/HA0 sintéticamente construida

<400> 1
Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg
1 5

<210> 2
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia consenso A/H3/HA0 sintéticamente construida

<400> 2
Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu
1 5 10

<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia consenso A/H1/HA0 sintéticamente construida

<400> 3
Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg
1 5

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia consenso A/H1/HA0 sintéticamente construida

<400> 4
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu
1 5 10

<210> 5
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia consenso B/HA0 sintéticamente construida

<400> 5
Pro Ala Lys Leu Leu Lys Glu Arg
1 5

<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> secuencia consenso B/HA0 sintéticamente construida

<400> 6
Gly Phe Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Leu Glu
1 5 10

<210> 7
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia consenso sintéticamente construida

<400> 7
Arg Gly Ile Leu Phe Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Leu Glu
1 5 10

<210> 8
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CHAIN
<222> (1)...(330)
<223> Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de IgG1 de la región constante

<400> 8
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Val 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
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> 9
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MAB1 sintéticamente construida del dominio variable

<400> 9

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1               5                  10                  15
Thr Leu Ser Leu Ile Cys Arg Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser His
            20                  25                  30

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

<210> 10
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MAB8 sintéticamente construida del dominio variable

<400> 10

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

<210> 11
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MAB30 sintéticamente construida del dominio variable

<400> 11

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

            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 12
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MAB42 sintéticamente construida del dominio variable

<400> 12

```
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 Ser Phe Asn Gly 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 Leu Ser Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Trp Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asn Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ile Arg Pro Arg Thr Gly Gly Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Ile Val Ser Ser
        115
```

<210> 13
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MAB48 sintéticamente construida del dominio variable

<400> 13

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

<210> 14

<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MAB49 sintéticamente construida del dominio variable

<400> 14

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg 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 Gly Met Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Phe Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Thr Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser Gly Thr Tyr Asp His Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 15
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MAB52 sintéticamente construida del dominio variable

<400> 15

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

<210> 16
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MAB53 sintéticamente construida del dominio variable

<400> 16

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Gly Ile Ile Arg Lys Tyr
```

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

<210> 17
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MAB285 sintéticamente construida del dominio variable

<400> 17

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

<210> 18
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MAB321 sintéticamente construida del dominio variable

<400> 18

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

Ala Arg Gly Phe Ile Pro Trp Gly Gly Lys Tyr Phe Tyr Leu Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 19
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MAB322 sintéticamente construida del dominio variable

<400> 19

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

<210> 20
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MAB375 sintéticamente construida del dominio variable

<400> 20

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

<210> 21
<211> 126
<212> **PRT**
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MAB376 sintéticamente construida del dominio variable

<400> 21

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

<210> 22
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MAB377 sintéticamente construida del dominio variable

<400> 22

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

<210> 23
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MAB378 sintéticamente construida del dominio variable

<400> 23

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

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

<210> 24

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

<220>
<221> CHAIN
<222> (1)...(107)
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de la región constante kappa

<400> 24

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

<210> 25
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CHAIN
<222> (1)...(106)
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de la región constante lambda

<400> 25

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

<210> 26
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MAB1 sintéticamente construida

<400> 26

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

<210> 27
<211> 215
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MAB8 sintéticamente construida

<400> 27

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

<210> 28
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MAB30 sintéticamente construida

<400> 28
```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Asn Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Tyr Ser Pro
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 29
<211> 216
<212> **PRT**
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MAB42 sintéticamente construida

<400> 29
```
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Ala Gly Gln
 1               5                  10                  15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr
            20                  25                  30
Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Met Ile Tyr Asp Val Asp Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Arg Arg Asn
                85                  90                  95
Gly Pro Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
Pro Lys Ala Ala Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
        115                 120                 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
    130                 135                 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145                 150                 155                 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
                165                 170                 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
            180                 185                 190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
        195                 200                 205
Thr Val Val Pro Ala Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 30

<211> 215
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MAB48 sintéticamente construida

<400> 30

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

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                 150                 155                 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                165                 170                 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
            180                 185                 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
        195                 200                 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 31
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MAB49 sintéticamente construida

<400> 31

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

<210> 32
<211> 215
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MAB52 sintéticamente construida

<400> 32

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

<210> 33
<211> 216
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MAB53 sintéticamente construida

<400> 33

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

<210> 34
<211> 216
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MAB285 sintéticamente construida

<400> 34

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

<210> 35
<211> 213
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MAB321 sintéticamente construida

<400> 35

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

            100                 105                 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160
Glu Ser Val Thr Glu Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 36
<211> 213
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MAB322 sintéticamente construida

<400> 36

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

<210> 37
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MAB375 sintéticamente construida

<400> 37

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

<210> 38
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MAB376 sintéticamente construida

<400> 38
```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Gln Ala Ser Ser Leu Glu Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Asn Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Thr Tyr Ser Lys
                85                  90                  95
Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 39
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MAB377 sintéticamente construida

<400> 39
```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ala Thr Ser
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asn Ser Tyr Pro Arg
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Asp Val Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 40
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MAB378 sintéticamente construida

<400> 40

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Met 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 Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asn Gly Tyr Pro Arg
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 41
<211> 1599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica mixta
<222> (1)...(1599)
<223> Secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de IgG1 de la región constante

<220>
<221> intrón
<222> (289)...(685)

<220>
<221> intrón
<222> (731)...(848)

<220>
<221> intrón
<222> (1208) ... (1277)

<400> 41

gcctccacca agggcccatc agtcttcccc ctggcaccct ctaccaagag cacctctggg 60
ggcacaacgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttggtgag 300
aggccagcac agggagggag ggtgtctgct ggaagccagg ctcagcgctc ctgcctggac 360
gcatcccggc tatgcagtcc cagtccaggg cagcaaggca ggccccgtct gcctcttcac 420
ccggaggcct ctgcccgccc cactcatgct cagggagagg gtcttctggc tttttcccca 480
ggctctgggc aggcacaggc taggtgcccc taacccaggc cctgcacaca aaggggcagg 540
tgctgggctc agacctgcca agagccatat ccgggaggac cctgcccctg acctaagccc 600
accccaaagg ccaaactctc cactccctca gctcggacac cttctcttcct cccagattcc 660
agtaactccc aatcttctct ctgcagagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc 720
accgtgccca ggtaagccag cccaggcctc gccctccagc tcaaggcggg acaggtgccc 780
tagagtagcc tgcatccagg gacaggcccc agccgggtgc tgacacgtcc acctccatct 840
cttcctcagc acctgaactc ctgggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca 900
aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc 960
acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca 1020
agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg 1080
tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc 1140

tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg tgggacccgt ggggtgcgag 1200
ggccacatgg acagaggccg gctcggccca ccctctgccc tgagagtgac cgctgtacca 1260
acctctgtcc ctacagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1320
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1380
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1440
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctatagca agctcaccgt ggacaagagc 1500
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1560
tacacgcaga agagcctctc cctgtccccg ggtaaatga 1599

<210> 42
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena pesada de MAB1 sintéticamente construida

<400> 42
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
atctgcagag tctctggtgg ctcgatcagt agtcattact ggagctggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattggatat atttcttata gggggagaag caaccacaat 180
ccttcccttg ggagacgagt ctctatgtca atagacacgt cggagaacca gttctccctg 240
aacctgagct ctgtgatcgc tgcggacacg gccgtatatt actgtgcgag agatgctact 300
gggatcagag aaatcaatgc tcttgatatc tggggccaag ggacaacggt caccgtctct 360
tca 363

<210> 43
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena pesada de MAB8 sintéticamente construida

<400> 43
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggttt cactttcagt acctatacta tgagttgggt ccgccaggct 120
ccagggcagg ggctagagtg ggtctcgtcc attactagga ctagtagtaa tatatactac 180
gcagactcag tggagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcagatgc atagcctgag agtcgaagac acggctgtgt attactgtgc gagaatcagc 300
ggggtagtgg gacctgtccc ctttgactac tggggccagg gaaccctgat caccgtctcc 360
tct 363

<210> 44
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena pesada de MAB30 sintéticamente construida

<400> 44
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tggactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt attagaaata aagctgccat ttacaccaca 180
gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattt aaagagctca 240
gtgtatctgc aaatgaacag tctgaaaacc gacgacacgg ccatatatta ctgtgctagg 300
agctatggat actttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 45
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena pesada de MAB42 sintéticamente construida

<400> 45
caggtgcagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata ttccttcaac ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg atcaacctga gcagtggtgg cacagattat 180
gcacagaaat ttcaggggtg ggtcactttg accagggaca cgtccatcac cacagcctac 240
atggagttga gcagcctgag atcgaacgac acggccgtgt attactgtgc gagaattaga 300
cctcgcactg gtggacttga ctcctggggc cagggaaccc tggtcatcgt ctcctca 357

<210> 46
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena pesada de MAB48 sintéticamente construida

<400> 46
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc 60
tcctgcaagg cttctggagt caccttcacc gcctatgcta tcagttgggt gcgacaggcc 120
cctggacgag ggcttgagtg gatgggaggg atcagccctt tgtttggaat agtaaatttc 180
ggacagaact tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacggg cgcagcctac 240
atggagctga gcagcctgag ctctgaggac acggccatgt attactgtgc gagaggaccc 300
tattattacg atagaagtca cctagactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 47
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena pesada de MAB49 sintéticamente construida

<400> 47
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaggc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agttatgcta ttagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcggta tgtttggaac aacaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aattcacgag cacagcctac 240
atggagctga ccagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagagaccga 300
aattactatg cttcggggac ttatgaccac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 48
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena pesada de MAB52 sintéticamente construida

<400> 48

caagtgctgc tggtgcagtc tggggctgaa gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaatatc 60
tcttgcaagg cttctggagg cactttcagc aactatgcta tctcctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gtcttgactg gatgggaagg atcatcccta tctttggaac agcaaactac 180
gcacagaaat tccagggcag actcaccatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaactga gcagcctgag atctgaagac acggccgtgt tttactgtgc gattactaaa 300

ccggggtctg tctacgcttt ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 49
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena pesada de MAB53 sintéticamente construida

<400> 49
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc cggggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg tttctggagg catcattagg aaatatgcta tcaactgggt gcgacaggcc 120
cccggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcgcta tctttaatac agcaaactat 180
gcacagaaat tccagggcag agtcacgatt accgcggacg agtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggcccttt attactgtgc gagaggaatg 300
aattactaca gtgactactt tgactactgg ggccagggaa gccttgtcac cgtctcccca 360

<210> 50
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena pesada de MAB285 sintéticamente construida

<400> 50
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgccggg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcagtgggt gcggcaggcc 120
cctggccaag ggcttgagtg gatgggattc atcaatgcta acactggtgt cacaaacttt 180
gctcagaagt ttcagggcag ggtcaccttg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga ggaggctgac atctgccgac acggccgtgt attactgtgc gagagcgccc 300
cagtggttat cgtattcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcctca 360

<210> 51
<211> 369
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena pesada de MAB321 sintéticamente construida

<400> 51
gaggtgcagc tggtggagtc tggggctgag gtgaggagcc ctggggcctc agtgaagctc 60
tcctgcaagg cttctgcata caccttcatc aactactatc tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaaa ggcttgagtg gatgggatgg atcaaccctg acagtggtgt cacagaatat 180
gcacagacat ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcaa tacagcctac 240
ctggacctgg agagactgac atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagaggtttt 300
attccttggg gtgggaagta cttctacctt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 52
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena pesada de MAB322 sintéticamente construida

<400> 52

caggtacagc tgcagcagtc agggccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcagtg tatctggtag tttcatcaga agtggagatt ataattggag ttggatccgc 120
cagccccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatcg ataatagcgg gagcacccac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttagc atatcagtgg acacgtccaa gaaccacttg 240
tccctgaagc tgagttttgt gactgacgca gacacgggcg tgtattactg tgccggagaa 300
caagcgtctg atagtcgtgg taattactac tactacgcta tggacgtctg gggccaaggg 360
accccggtca ccgtctcctc a 381

<210> 53
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena pesada de MAB375 sintéticamente construida

<400> 53
caggtgcagc tgcagcagtc gggccccgga ctgatgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
agctgcactg tctctggtga ctccgtcagt agtttttatt ggagttggat tcggcagtct 120
ccaggaaagg gactggagtg gattgggtat ttgctttaca gtgggaatac caagtataat 180
ccgtccctca agagtcgagc caccatatca agagacacgt ccaagaacca gttgtccctg 240
gagttgacct ctctgaccgc tgcggacacg gccgtctact attgtgcgag agtggtgaga 300
tggcgacatg gtggcgattt ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 54
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena pesada de MAB376 sintéticamente construida

<400> 54
caggtgcagc tggtgcagtc cgggggggac ttggtccagc cgggggggtc cctgagactg 60
tcatgtgcag tctctggatt catctttaga aaatatatca tgagttgggt ccggcaggct 120
ccagggaagg ggccggagtg ggtcgcagtt attagttcta gtggtgaccg gacattctac 180
gccgactccg tggagggccg cttcatcgtc tccagagaca attccaagga cacactgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag aaccgaggac acggccatgt attactgtgc gaaagacctt 300
ttgggatttt gtagtggtgg tgattgcctg aaggtcttcg atctctgggg ccgaggcacc 360
atggtcactg tctcctca 378

<210> 55
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena pesada de MAB377 sintéticamente construida

<400> 55
caggtgcagc tgctgcagtc gggcccagga ctgataaagg cttcggagac cctgtctctc 60
agctgcagtg tctctaatga ctccgtcagt aattattatt ggagttggat ccggcagtcc 120
ccagagaagg gactggagtg gattgggtat ttgctttata gtgggaatac caagtacaat 180
ccctccctca agagtcgagc catcatatca agagacatgt ccaaaaatca gttgtccctc 240
agagtgactt ctgtgaccgc tgcggacacg gccatatatt attgtgcgcg agtggtgaga 300
tggcgatttg gtggtgatat ggacgtctgg ggtcaaggga ccgcggtcac cgtctccaca 360

<210> 56
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena pesada de MAB378 sintéticamente construida

<400> 56

caggtgcagc tgcagcagtc gggcccagga ctgataaagc cttcggagac cctgtctctc 60
agctgctctg tctctggtga ctccgtcaat aattattatt ggagttggat ccggcagccc 120
ccagagaagg gactggagtg gattgggtat ctgcagtata gtgggagtac aaagtacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca agagacacgt ccaaaaacca gttgtccctg 240
aagctgacct ctgtgaccgc tgcggacacg gccatatatt attgtgcgag agtggtgaga 300
tggcgacatg gtggggatat ggacgtctgg ggccaaggga ccgcggtcac cgtctcctct 360

<210> 57
<211> 324
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(324)
<223> secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de la región constante kappa

<400> 57
cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60
ggaactgcta gcgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120
tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240
aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300
agcttcaaca ggggagagtg ttag 324

<210> 58
<211> 318
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica mixta
<222> (1)...(318)
<223> secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de la región constante lambda

<400> 58
ggtcagccca aggctgcccc ctctgtcact ctgttcccgc cctctagcga ggagcttcaa 60
gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg 120
gcctggaagg cagatagcag ccccgtcaag gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa 180
caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag 240
tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300
gtccctgcag aatgctct 318

<210> 59
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena ligera de MAB1 sintéticamente construida

<400> 59
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctggaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagtgttagt acgtatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaacctcct ggtctatgct gtatccaatt tacaacgtgg cgtgccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacacat ttcactctca caatcagcag tctgcaacct 240
gaggatttcg caacttacta ctgtcaacag agttacagtg accctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 60
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena ligera de MAB8 sintéticamente construida

<400> 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaccattagc aagtatttaa attggtatca gcagaagcca 120
gggagagccc ctaaactcct gatctactct gcgtccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcactg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaccag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagac cctcccagat cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 61
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena ligera de MAB30 sintéticamente construida

<400> 61
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agttggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaacgccc ctaacctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatgatactt attctccgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 62
<211> 330
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena ligera de MAB42 sintéticamente construida

<400> 62
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccggg tctgggtctg ctggacaggc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccggcac tgacgtctgt gcttataact ttgtctcctg gtaccaacac 120
caccccggcg aagccccaa actcatgatt tatgatgtcg ataatcggcc ctcatgggtt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggt aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttactactgc agctcatata gaaggaacgg cccttgcttg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtcctg 330

<210> 63
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena ligera de MAB48 sintéticamente construida

<400> 63
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttggc agcagcgact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatatat ggtgcatcca gccgggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatgtca gttcacccct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caag 324

<210> 64
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena ligera de MAB49 sintéticamente construida

<400> 64
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc aggtatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctattct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcggtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg cactttacta ctgtcaacag acttacagta tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggactttaa a 321

<210> 65
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena ligera de MAB52 sintéticamente construida

<400> 65
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcact 60
atcacttgcc gggcaagtca gaccattagc acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatact gcatccagtt tgcaaagcgg ggtcccatca 180
agattcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag agttacgatg cccccacgtg gaccttcggc 300
ccagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 66
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena ligera de MAB53 sintéticamente construida

<400> 66
gaaattgtgt tgacacagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttaga agcaacaact tagcctggta ccagcacaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatcttt ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtata ttactgtcag cagtatggta gctcacctgc gctcactttc 300
ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaa 327

<210> 67
<211> 330
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena ligera de MAB285 sintéticamente construida

<400> 67
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatcctg taaactggta ccagcagctc 120
ccaggaacgg cccccagact tctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240
tccgaggatg aggctgatta ctactgtaca tcatgggatg acagcctgaa tgcttgggtg 300
ttcggcgggg ggaccaggct gaccgtccta 330

<210> 68
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena ligera de MAB321 sintéticamente construida

<400> 68
gatatcgtgt tgactcagtc tccaccctcc ctgtctgcat ctgtggggga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattaat aactacttaa attggtatca acagaaacca 120
gggaacgccc caagaatact aatctatggt gcatccagtt tggtaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttaccggc ccctgtacac ttttggcccg 300
gggacccagc tggatgtcaa a 321

<210> 69
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena ligera de MAB322 sintéticamente construida

<400> 69
gatatcgtga tgacccagtc tccatcttcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtga gagcattagc gcttatttaa attggtatca gcacacacca 120
gggagagccc ctaagctcct gatctatgct gcctccagtt tggaaactgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tggcacagaa ttcactctca ccatcagcgg tctgcaacct 240
gaagattttg tcacttacta ctgtcaacag acttacaata cccctcggac cttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 70
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena ligera de MAB375 sintéticamente construida

<400> 70
gatatccaga tgacccagtc tccatccttc ttgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
ttcacttgcc gggccagtca gggcattgcc agttctttag cctggtatca gcaaaaagca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcttctactt tggaagatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatt tgggacagaa ttcactctca caatcaccag cctgcagcct 240
gaagattttg caacctatta ctgtcatcag gtgaatagtt accctcggac tttcggccct 300
gggaccacag tggatatcaa c 321

<210> 71
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena ligera de MAB376 sintéticamente construida

<400> 71
gatatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtgggaga cacagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt acttggttgg cctggtttca gcagaaacca 120
gggagagccc ctaaactcct gatctatcag gcgtctagtt tggaaggtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtgggtc tgggacagac ttcaacctca ccatcagcgg cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgcctacaa tataacactt attcgaagtc attcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 72
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena ligera de MAB377 sintéticamente construida

<400> 72
gatatccaga tgacccagtc tccatccttc ttgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
atcacctgcc gggccagtca gggcattgcc acttctttag cctggtatca gcaaaaacct 120
gggaaagccc cgaggctcct gatctatgct gcatccactt tggaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcggtggatc tgggacagac ttcactctca caatcagcag tctgcagccc 240
gaagattttg ctgtttatta ctgtcaacag gttaactcct atcctcggac tttcggccct 300
gggaccaaac tggatgtcaa ac 322

<210> 73
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de nucleótidos del dominio variable de la cadena ligera de MAB378 sintéticamente construida

<400> 73

gatatccaga tgacccagtc tccatccttc ttgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atgacctgcc gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatcgactt tggaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagccc 240
gaagattttg caatttatta ctgtcaacag gttaatggtt accctcggac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa ac 322

<210> 74
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> péptido sintéticamente construído derivado de HA2

<400> 74
Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp
1 5 10 15

<210> 75
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MAB53 sintéticamente construida

<400> 75

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Gly Ile Ile Arg Lys Tyr
            20                  25                  30
Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Gly Ile Ile Ala Ile Phe Asn 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 Val Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gly Met Asn Tyr Tyr Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Pro Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Val Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 76
<211> 216
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MAB53 sintéticamente construida

<400> 76

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

<210> 77
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> región CDR1 sintéticamente construida de la cadena pesada de IGHV1-69 01

<400> 77
```
Gly Gly Ile Ile Arg Lys Tyr Ala Ile Asn
 1               5                  10
```

<210> 78
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> región CDR2 sintéticamente construida de la cadena pesada de IGHV1-69 01

<400> 78
```
Gly Gly Ile Ile Ala Ile Phe Asn Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 1               5                  10                  15
Gln Gly
```

<210> 79
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> región CDR3 sintéticamente construida de la cadena pesada de IGHV1-69 01

<400> 79
```
Ala Arg Gly Met Asn Tyr Tyr Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
 1               5                  10
```

<210> 80
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> región CDR1 sintéticamente construida de la cadena ligera de IGKV3-20 01

<400> 80
Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 81
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> región CDR2 sintéticamente construida de la cadena ligera de IGKV3-20 01

<400> 81
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 82
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> región CDR3 sintéticamente construida de la cadena ligera de IGKV-20 01

<400> 82
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ala Leu Thr
1 5 10

<210> 83
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cadena pesada sintéticamente construida de la región variable de MAB53 IGHV1-69 01

<400> 83
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Gly Ile Ile Arg Lys Tyr
20 25 30
Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Ala Ile Phe Asn 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 Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Met Asn Tyr Tyr Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Pro
115 120

<210> 84
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cadena ligera sintéticamente construida de la región variable de MAB53 IGKV3-20 01

<400> 84

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

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal humano, opcionalmente un anticuerpo biespecífico, o un fragmento inmunorreactivo del mismo, que comprende una cadena pesada que comprende CDR1 de la secuencia GGIIRKYAIN (SEQ ID NO: 77), CDR2 de la secuencia GGIIAIFNTANYAQKFQG (SEQ ID NO: 78) y CDR3 de la secuencia ARGMNYYSDYFDY (SEQ ID NO: 79) y una cadena ligera que comprende CDR1 de la secuencia RASQSVRSNNLA (SEQ ID NO: 80), una CDR2 de la secuencia GASSRAT (SEQ ID NO: 81) y una CDR3 de la secuencia QQYGSSPALT (SEQ ID NO: 82), en donde el anticuerpo o fragmento se une a la región tallo de la proteína HA_0 y HA_2 a partir de clados virales de influenza que incluyen al menos un clado de cada uno del Grupo 1 y Grupo 2 de influenza A.

2. El anticuerpo o fragmento de la reivindicación 1 que se une a la región tallo de la proteína HA_0 de los clados virales H1, H7 y H9 de influenza A o los clados virales H1, H7 y H3 de influenza A.

3. El anticuerpo o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento permanece unido a la proteína HA_0 de influenza cuando el pH se reduce a 6 in vitro.

4. El anticuerpo o fragmento de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3 que permanece unido al virus después de la captación a través de la ruta endosómica.

5. El anticuerpo o fragmento de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4 que neutraliza la infección por el virus H1N1, H7N3 o H5N1 en células MDCK.

6. El anticuerpo o fragmento de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que es protector en ratones contra la exposición con otros títulos letales de H1N1 o H5N1 a una dosis única de 1-10 mg/kg.

7. El anticuerpo o fragmento de la reivindicación 1 que es un anticuerpo o fragmento que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia:

QVQLVQSGAEVRKPGSSVKVSCKVSGGIIRKYAINWVRQAPGQGLEWMGG

IIAIFNTANYAQKFQGRVTITADESTSTVYMELSSLRSEDTALYYCARGMNYYSDY FDYWGQGSLVTVSP (aminoácidos 1-120 de SEQ ID NO: 75).

8. El anticuerpo o fragmento de la reivindicación 1 ó 7 que comprende una cadena ligera que comprende la secuencia EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSNNLAWYQHKPGQAPRLLIFGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPALTFGGGTKVEIK (aminoácidos 1-109 de SEQ ID NO: 76).

9. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

10. El anticuerpo o fragmento de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o la composición de la reivindicación 9 para su uso en un método para el tratamiento o la profilaxis de la infección por influenza en un sujeto.

11. Un sistema de expresión recombinante que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena pesada y una secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de la cadena ligera del anticuerpo o fragmento de cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 u 8 unidas operativamente a secuencias de control para su expresión.

12. Células hospedadoras recombinantes modificadas para contener el sistema de expresión de la reivindicación 11.

13. Un método para producir un anticuerpo monoclonal o fragmento inmunorreactivo con el virus de la gripe, método que comprende cultivar las células de la reivindicación 12 en condiciones en las que dicha secuencia de nucleótidos se expresa.

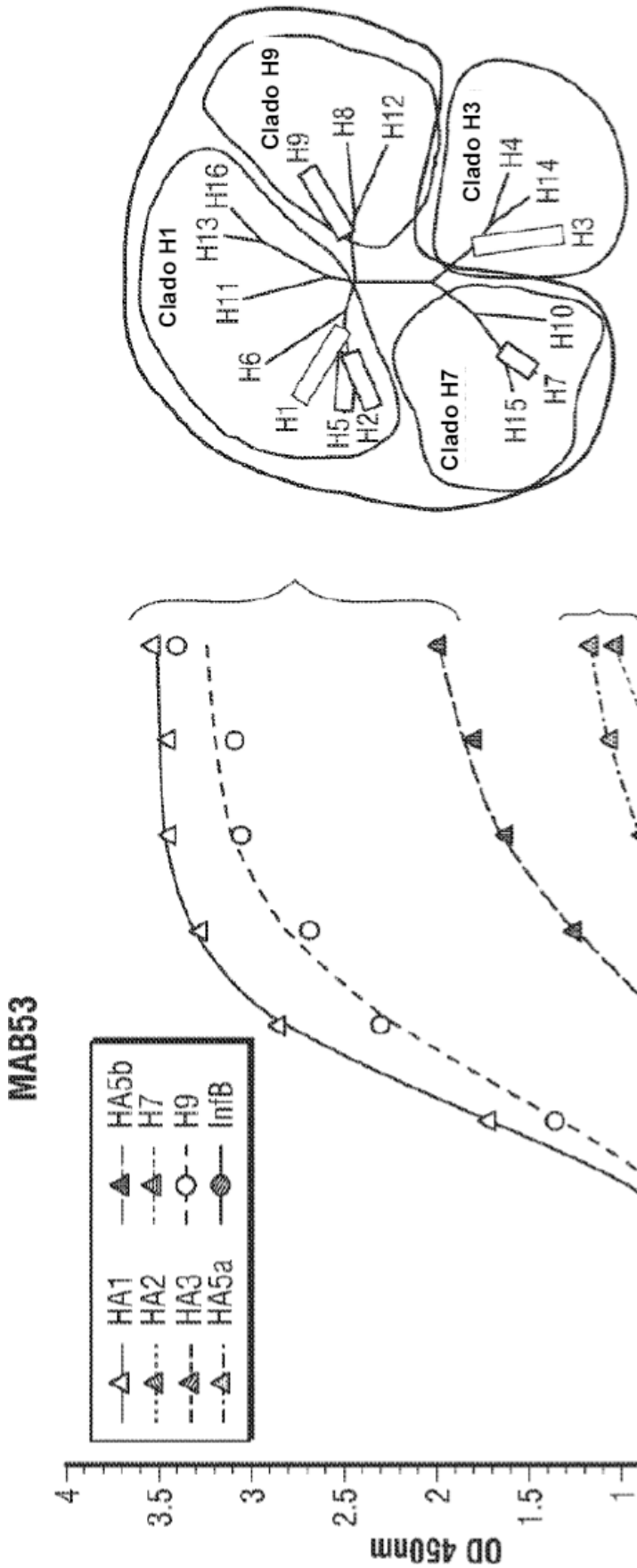
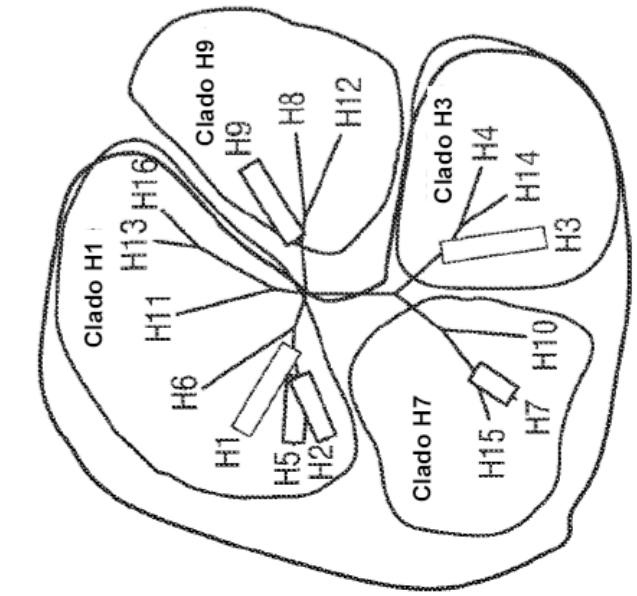

MAB53
HA1
HA2
HA3
HA5a
HA5b
H7
H9
InfB
OD 450nm
Anticuerpo (nM)
0.001
0.01
0.1
1
10
H3
Clado H1
Clado H9
Clado H3
Clado H7
H1
H2
H5
H6
H11
H13
H16
H9
H8
H12
H4
H14
H3
H10
H7
H15

FIG. 1A


Clado H1
Clado H9
Clado H3
Clado H7
H1
H2
H3
H4
H5
H6
H7
H8
H9
H10
H11
H12
H13
H14
H15
H16

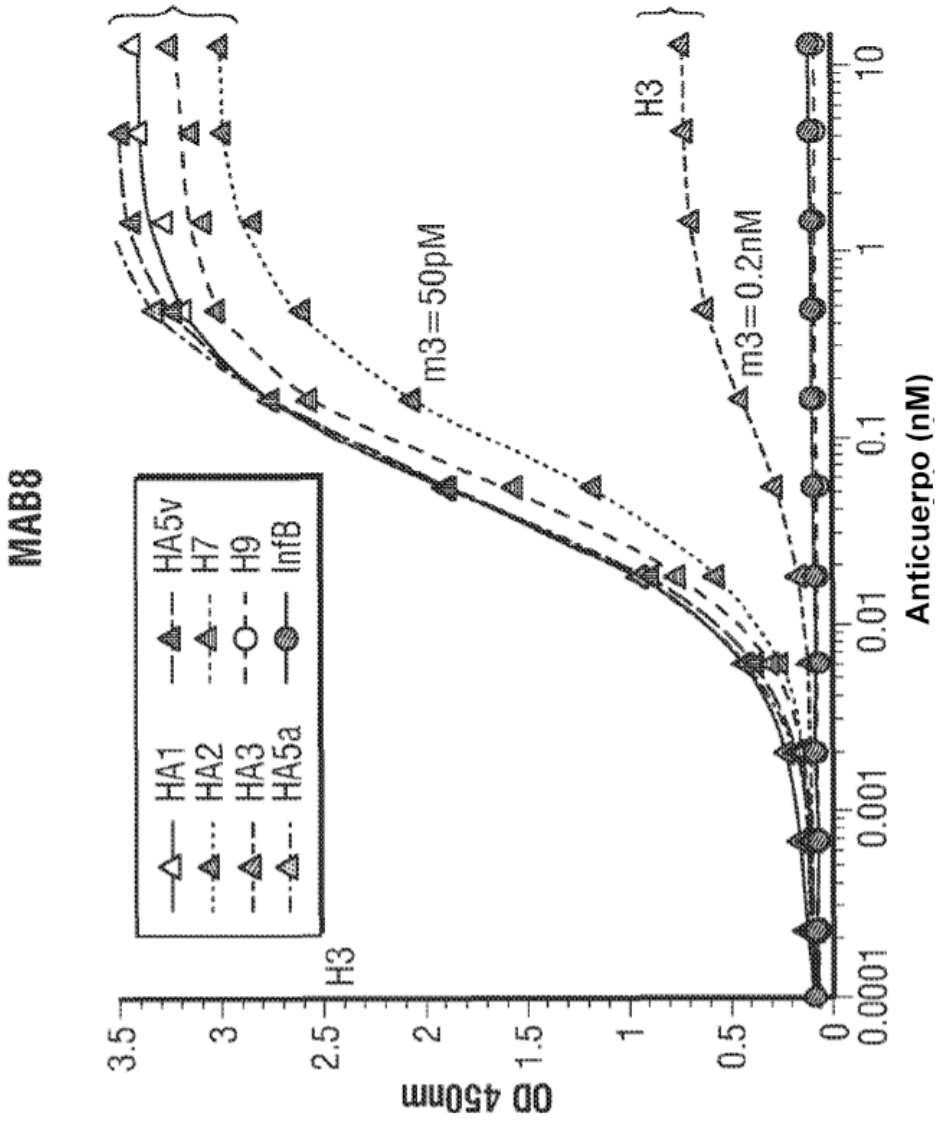

MAB8
HA1
HA2
HA3
HA5a
HA5v
H7
H9
InfB
H3
m3=50pM
m3=0.2nM
OD 450nm
Anticuerpo (nM)
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5

FIG. 1B

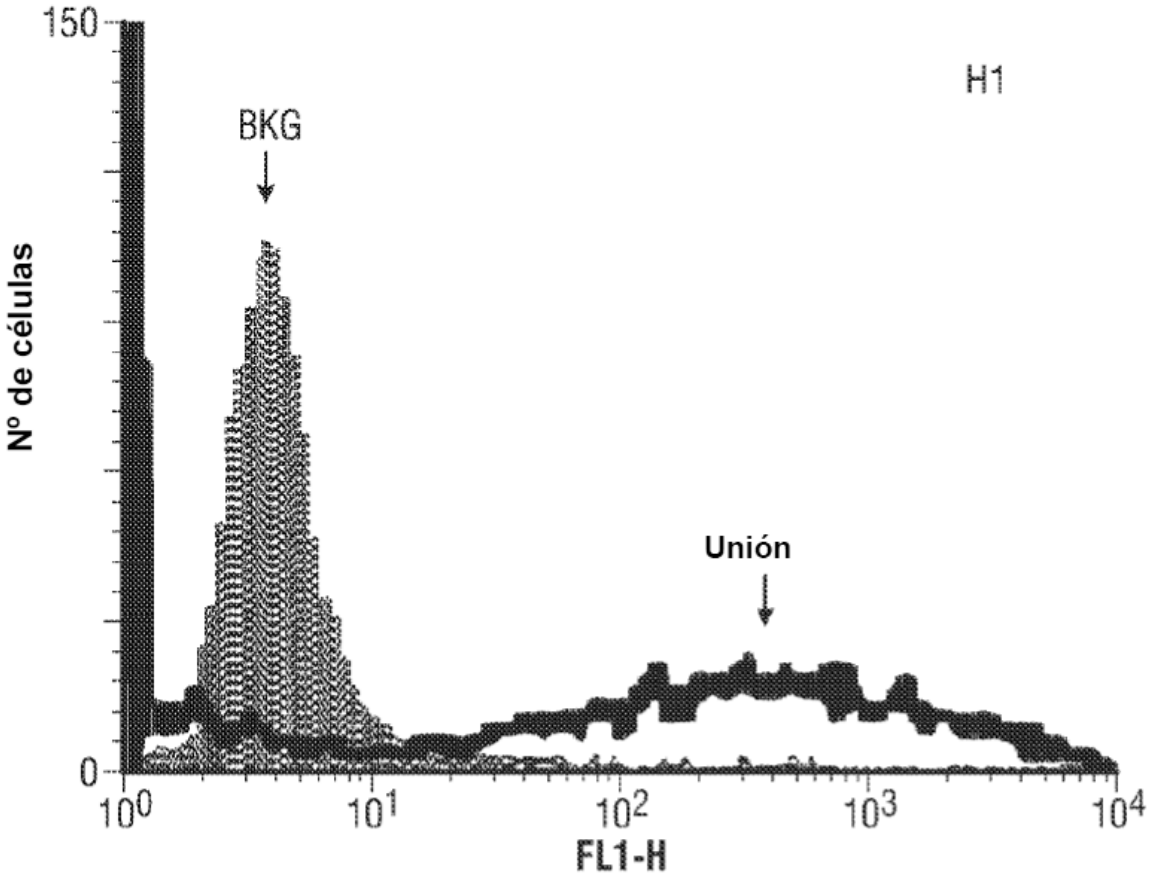


FIG. 1C

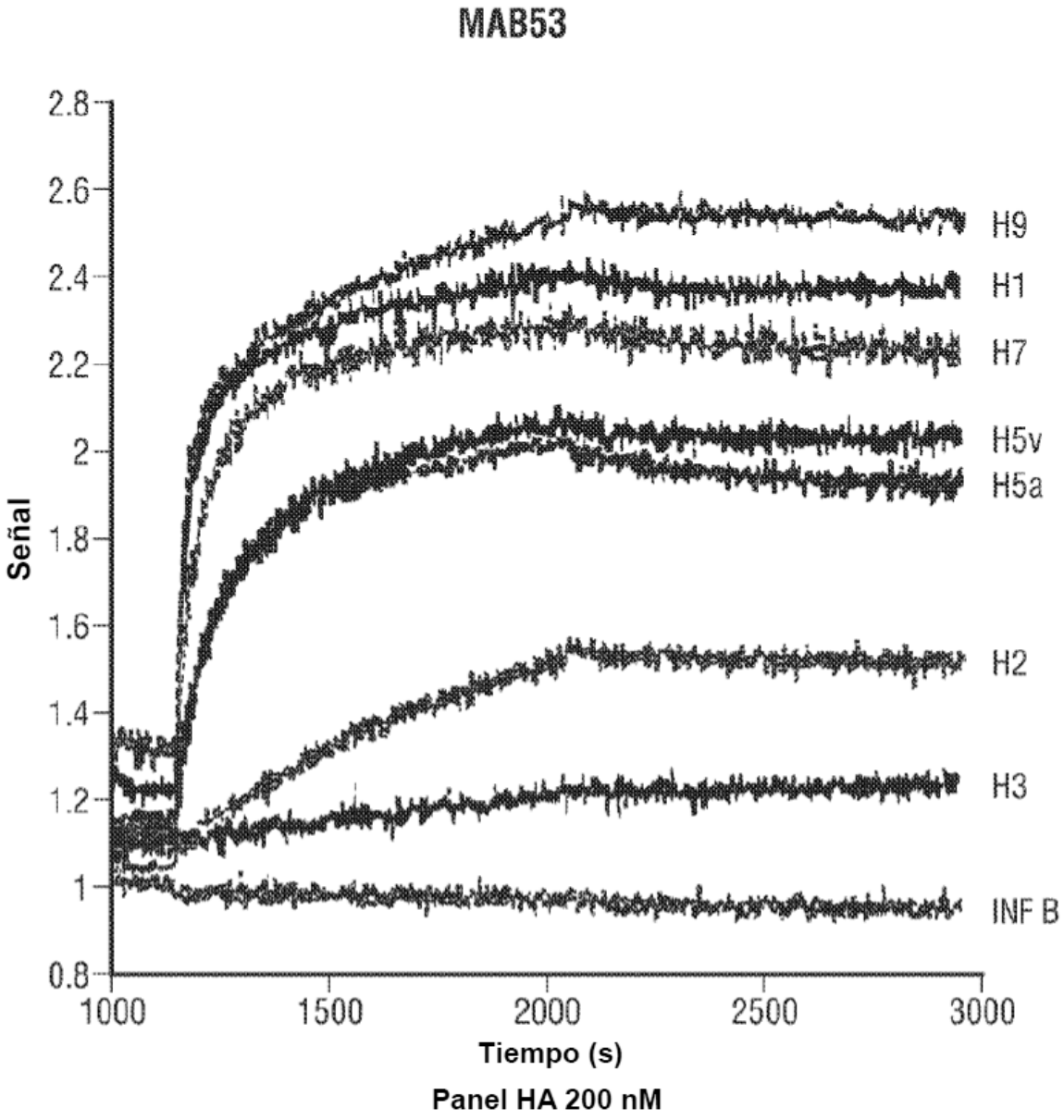

MAB53
2.8
2.6
2.4
2.2
2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
Señal
1000
1500
2000
2500
3000
Tiempo (s)
Panel HA 200 nM
H9
H1
H7
H5v
H5a
H2
H3
INF B

FIG. 2A

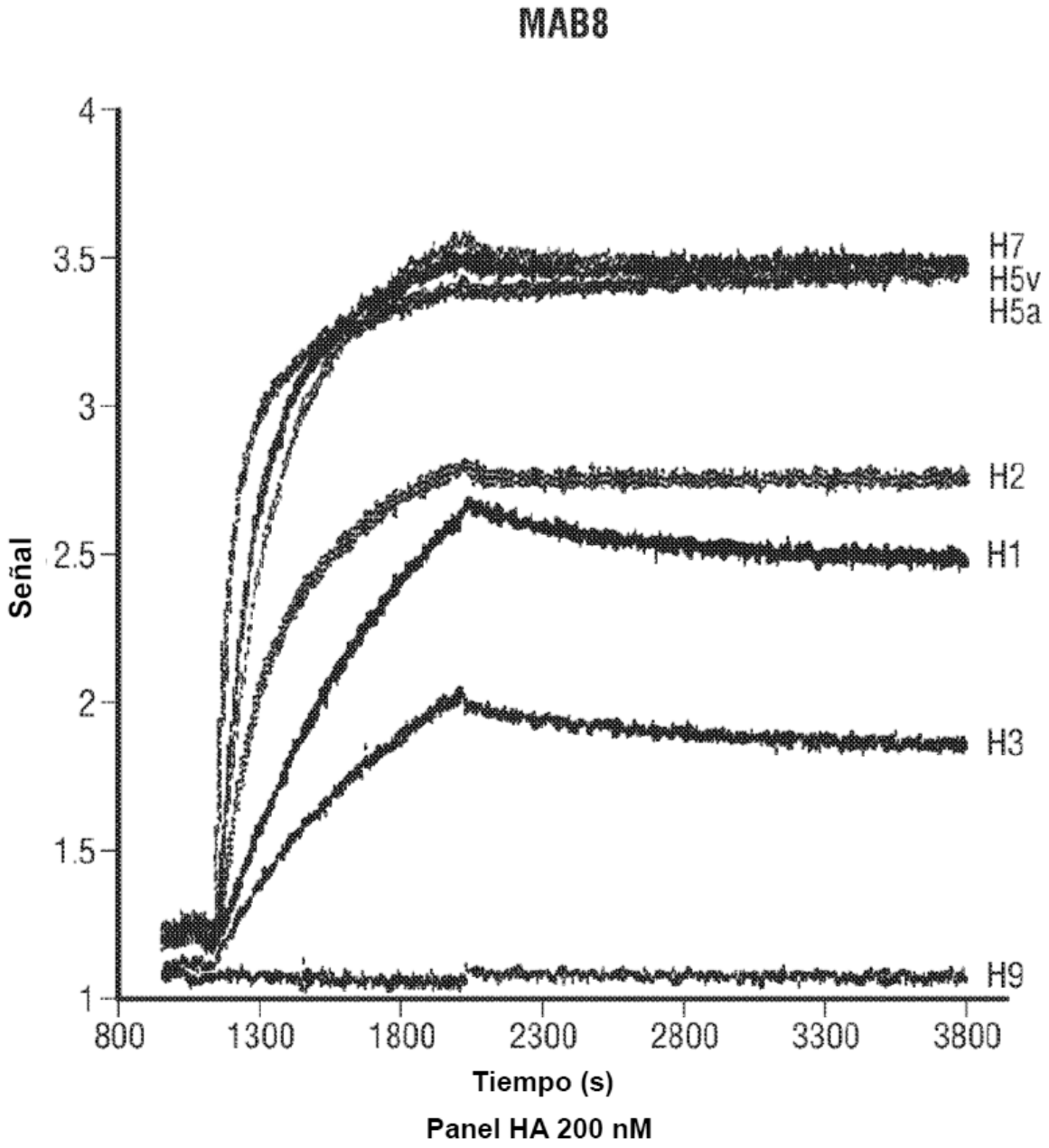

MAB8
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
Señal
800
1300
1800
2300
2800
3300
3800
Tiempo (s)
H7
H5v
H5a
H2
H1
H3
H9
Panel HA 200 nM

FIG. 2B

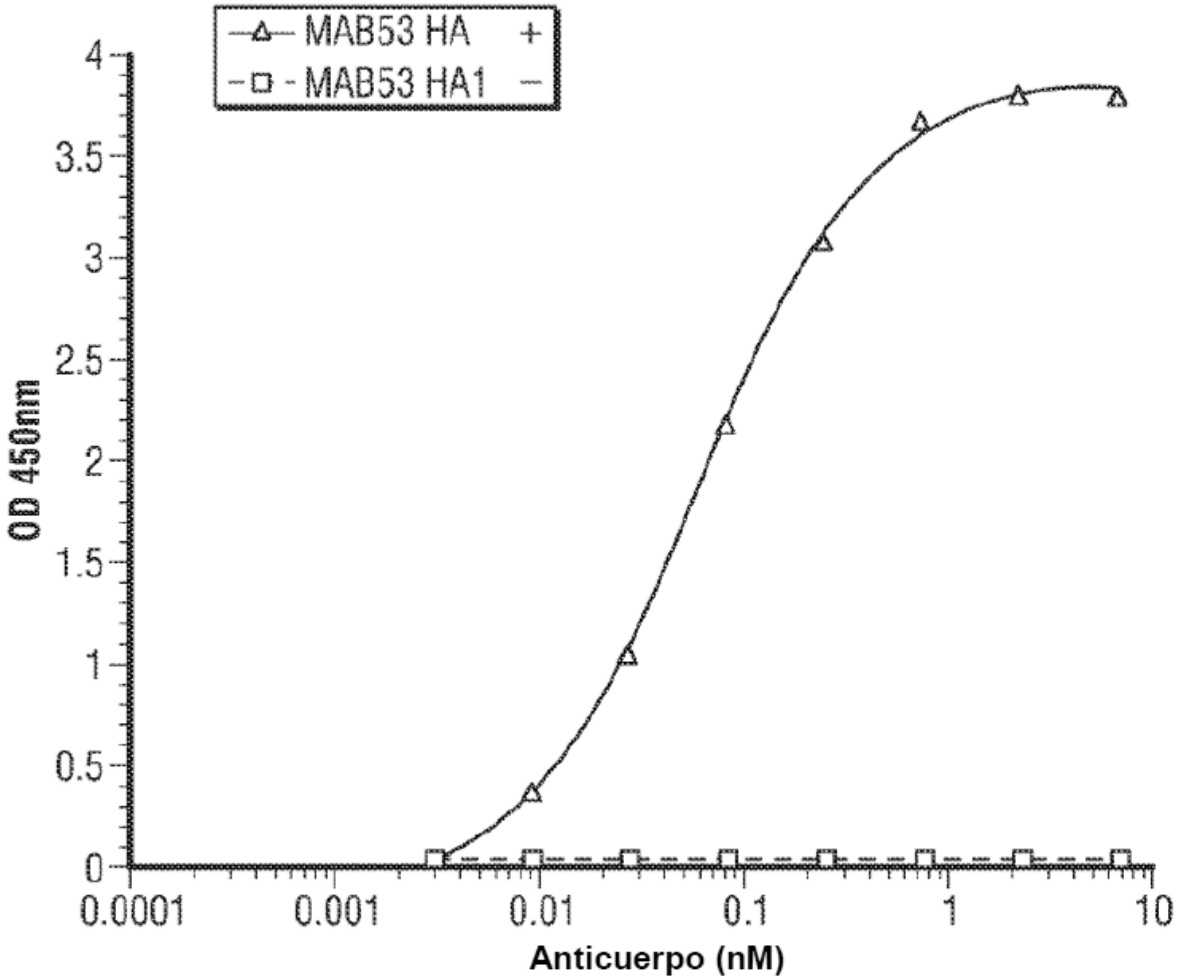

MAB53 HA +
MAB53 HA1 –
OD 450nm
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
Anticuerpo (nM)

FIG. 3A

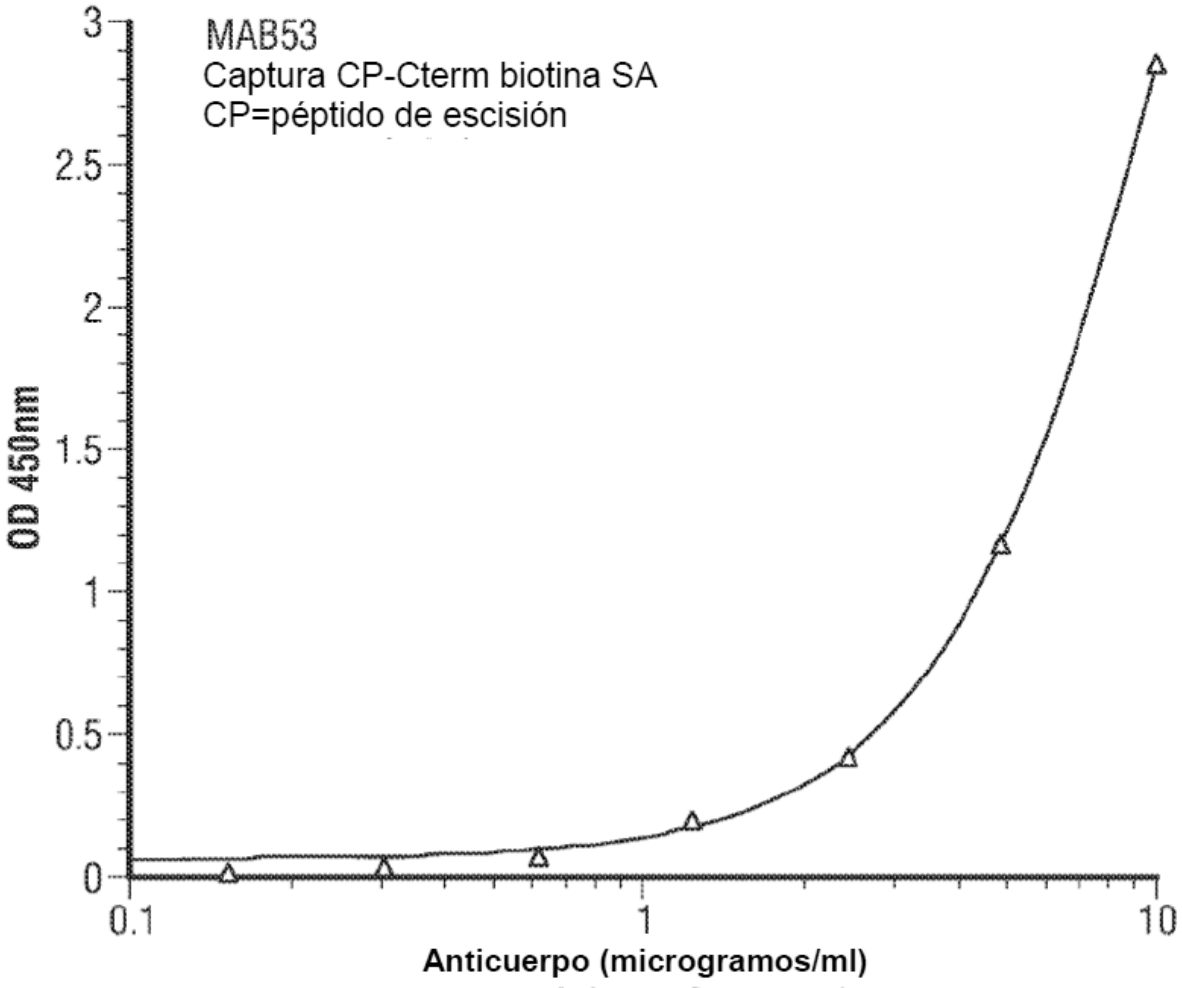

MAB53
Captura CP-Cterm biotina SA
CP=péptido de escisión
OD 450nm
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0.1
1
10
Anticuerpo (microgramos/ml)

FIG. 3B

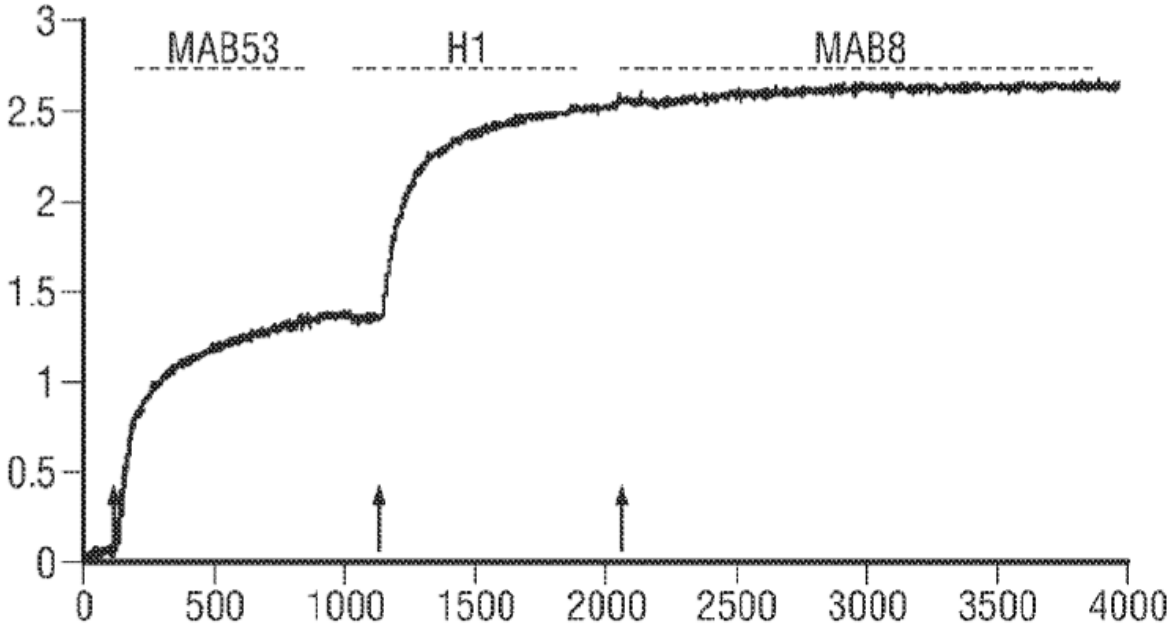

MAB53
H1
MAB8
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
4000

FIG. 4A

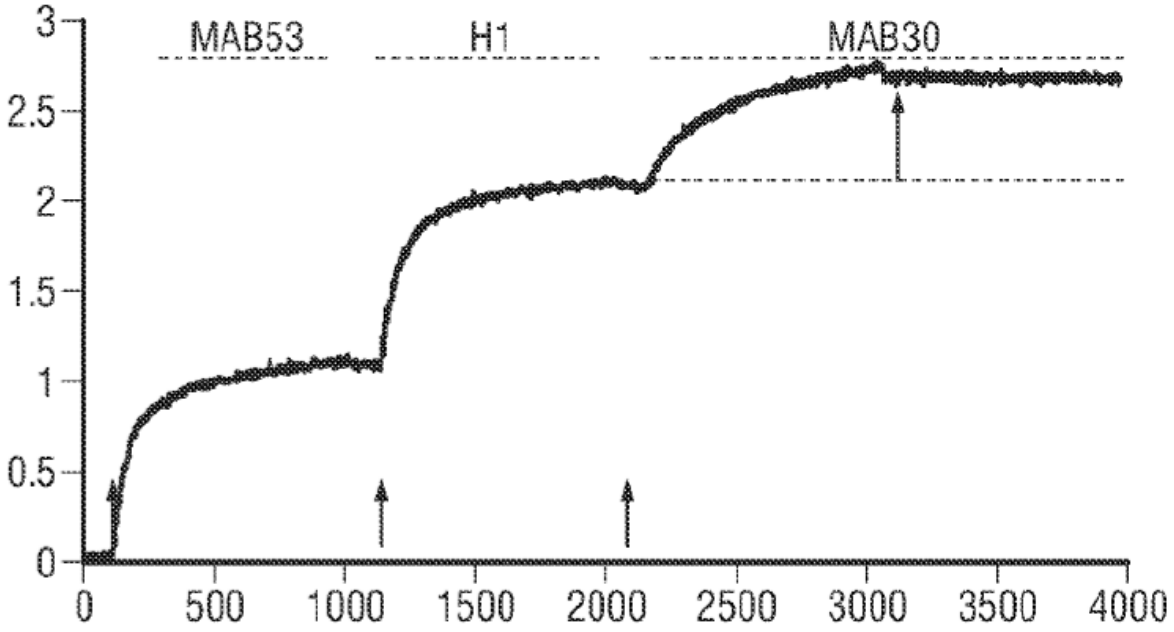

MAB53
H1
MAB30
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
4000

FIG. 4B

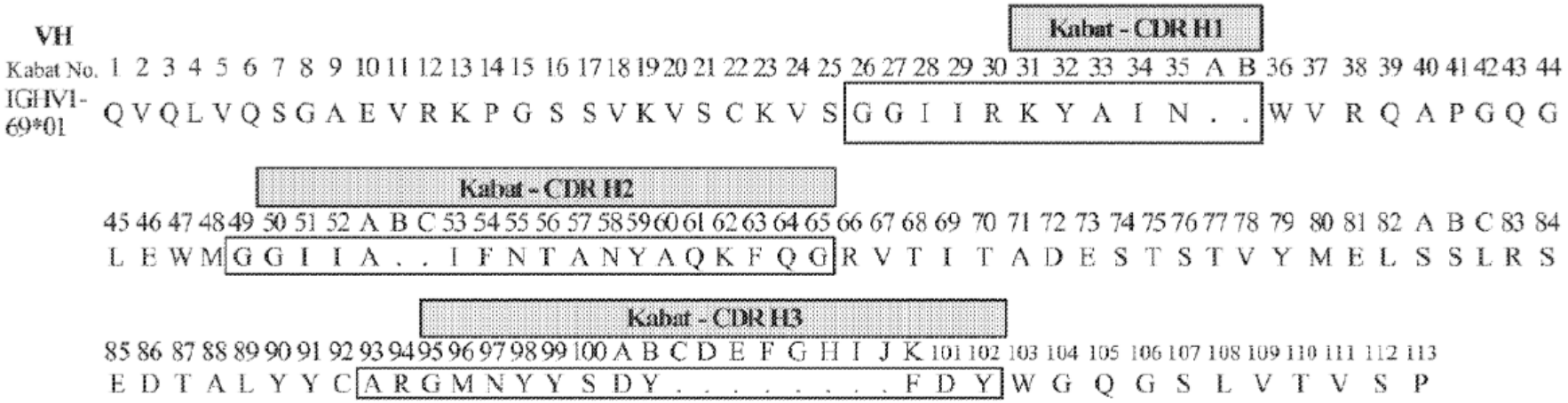


FIG. 5A

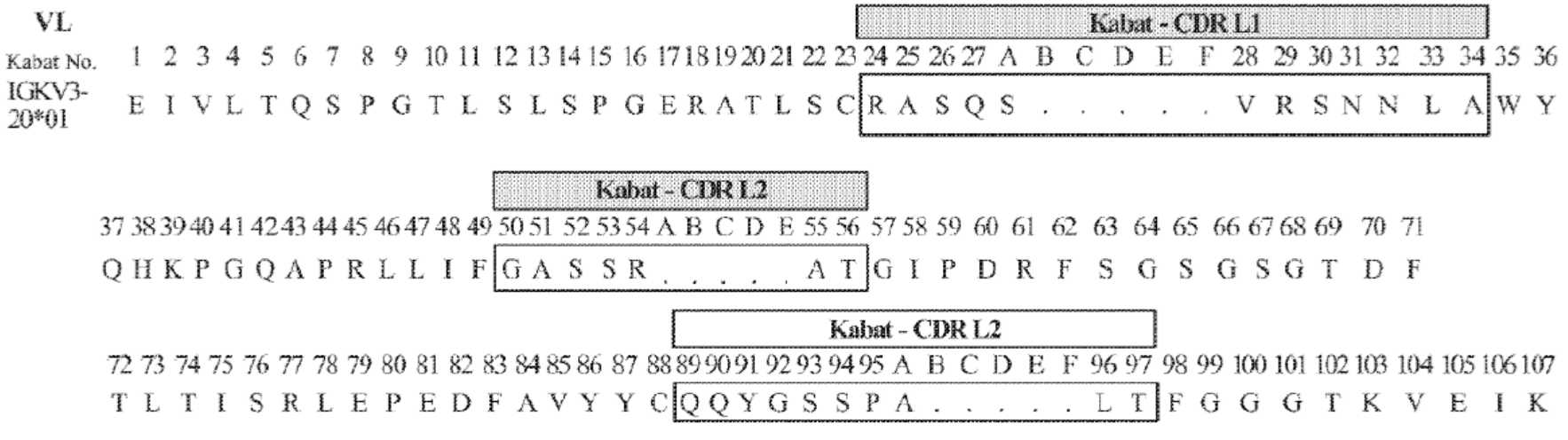


FIG. 5B

ES 2 687 706 T3

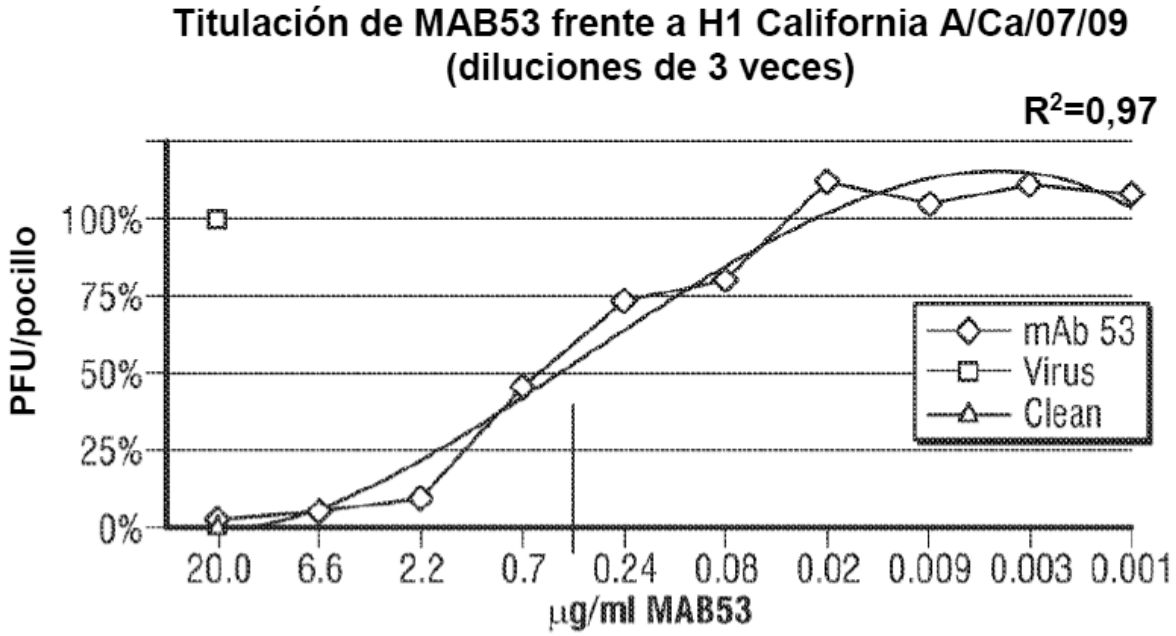

Titulación de MAB53 frente a H1 California A/Ca/07/09
(diluciones de 3 veces)
R2=0,97
PFU/pocillo
100%
75%
50%
25%
0%
20.0
6.6
2.2
0.7
0.24
0.08
0.02
0.009
0.003
0.001
µg/ml MAB53
mAb 53
Virus
Clean

FIG. 6

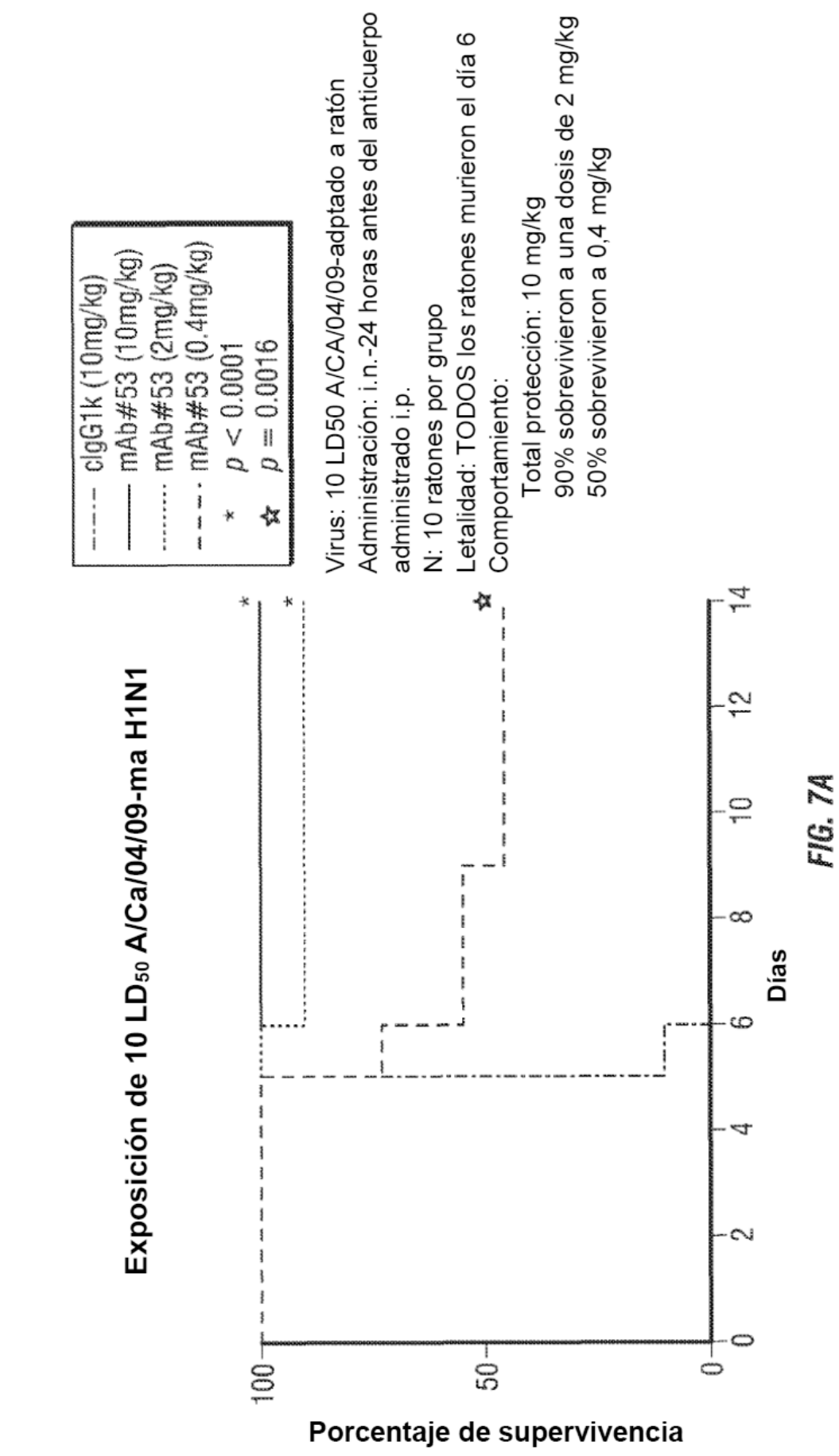

Exposición de 10 LD50 A/Ca/04/09-ma H1N1
clgG1k (10mg/kg)
mAb#53 (10mg/kg)
mAb#53 (2mg/kg)
mAb#53 (0.4mg/kg)
* p < 0.0001
☆ p = 0.0016
Virus: 10 LD50 A/CA/04/09-adptado a ratón
Administración: i.n.-24 horas antes del anticuerpo administrado i.p.
N: 10 ratones por grupo
Letalidad: TODOS los ratones murieron el día 6
Comportamiento:
Total protección: 10 mg/kg
90% sobrevivieron a una dosis de 2 mg/kg
50% sobrevivieron a 0,4 mg/kg
Porcentaje de supervivencia
100
50
0
0
2
4
6
8
10
12
14
Días

FIG. 7A

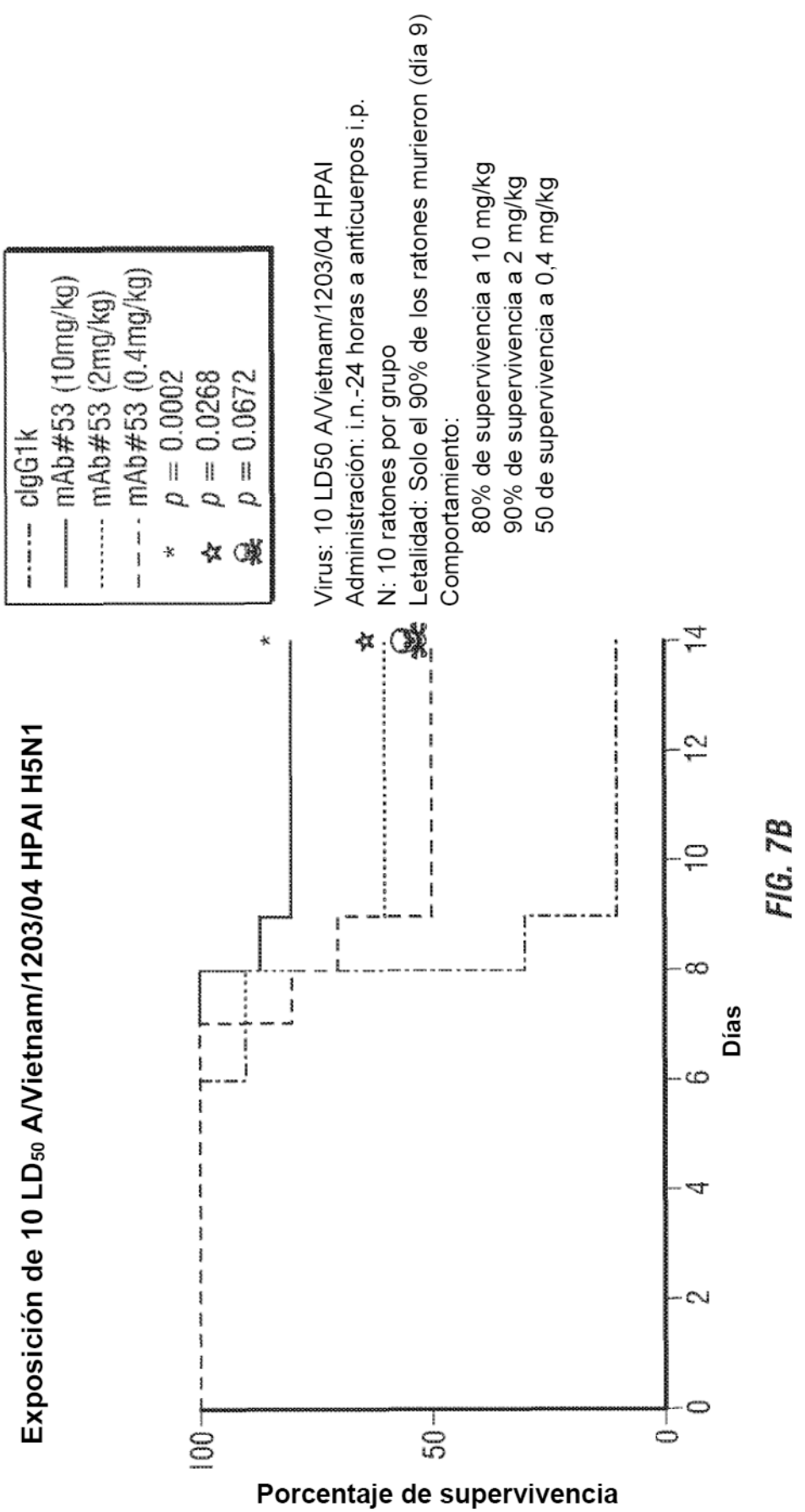

Exposición de 10 LD50 A/Vietnam/1203/04 HPAI H5N1
cIgG1k
mAb#53 (10mg/kg)
mAb#53 (2mg/kg)
mAb#53 (0.4mg/kg)
* p = 0.0002
☆ p = 0.0268
p = 0.0672
Virus: 10 LD50 A/Vietnam/1203/04 HPAI
Administración: i.n.-24 horas a anticuerpos i.p.
N: 10 ratones por grupo
Letalidad: Solo el 90% de los ratones murieron (día 9)
Comportamiento:
80% de supervivencia a 10 mg/kg
90% de supervivencia a 2 mg/kg
50 de supervivencia a 0,4 mg/kg
Porcentaje de supervivencia
100
50
0
0
2
4
6
8
10
12
14
Días

FIG. 7B

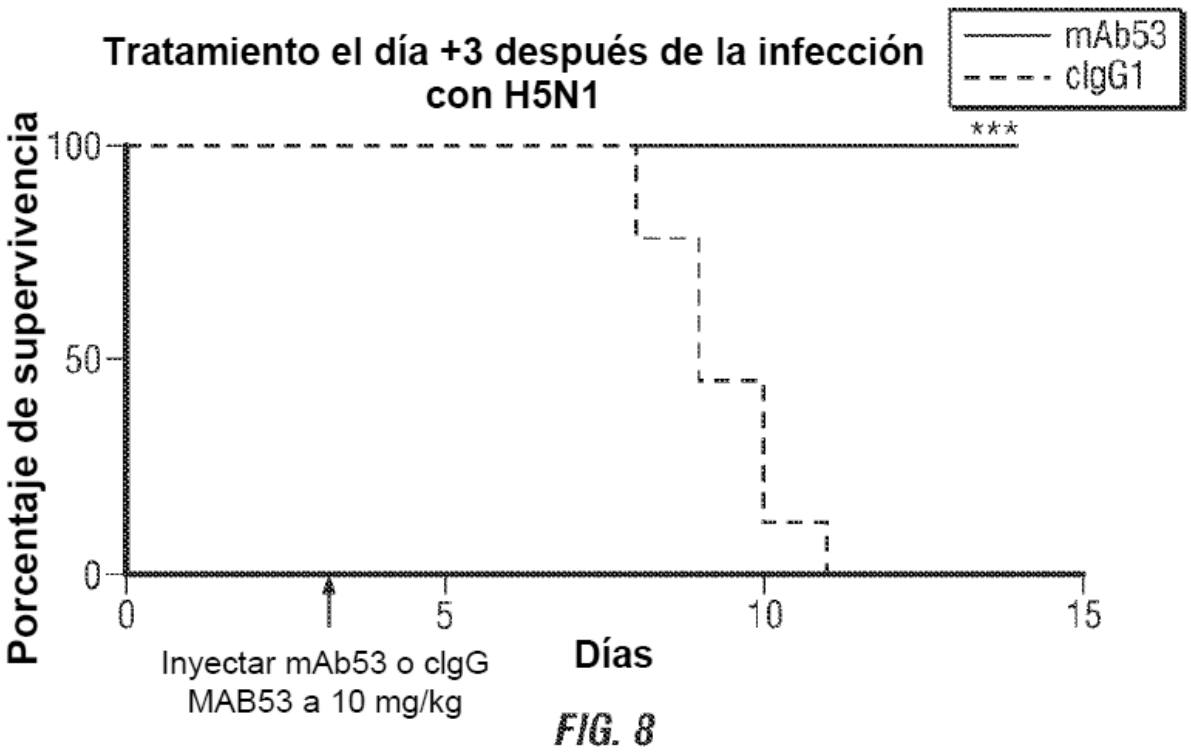

Tratamiento el día +3 después de la infección con H5N1
mAb53
clgG1
***
Porcentaje de supervivencia
100
50
0
0
5
10
15
Días
Inyectar mAb53 o clgG
MAB53 a 10 mg/kg

FIG. 8