

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 551**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.02.2008 PCT/US2008/002710**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2008 WO08108986**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.02.2008 E 08726281 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 2129397**

54 Título: **Métodos y composiciones para tratar enfermedades tumorales**

30 Prioridad:

02.03.2007 US 904538 P

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

04.04.2019

73 Titular/es:

**AMGEN, INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**BELTRAN, PEDRO J.;
CALZONE, FRANK J.;
FRIBERG, GREGORY;
HAQQ, CHRISTOPHER y
TOLCHER, ANTHONY W.**

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 707 551 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos y composiciones para tratar enfermedades tumorales

5 Campo de la invención

Esta solicitud proporciona métodos y composiciones relacionadas con el tratamiento de enfermedades tumorales como el sarcoma de Ewing, otros sarcomas, tumores que comprenden translocaciones genéticas EWS-FLI, tumores que comprenden mutaciones de RAS activadoras, tumores carcinoides y otros cánceres y enfermedades proliferativas.

Antecedentes de la invención

El sarcoma de Ewing es el tumor sólido más común en niños y adolescentes. El estándar actual de atención comprende la quimioterapia agresiva. Los efectos secundarios de este tratamiento a menudo incluyen toxicidad aguda y pueden incluir tumores malignos secundarios, una seria limitación para una población de pacientes jóvenes. Por otra parte, el sarcoma de Ewing metastásico es particularmente resistente al tratamiento convencional. El veinticinco por ciento de los pacientes con sarcoma de Ewing tienen metástasis cuando se les diagnostica; su tasa de supervivencia a cinco años puede ser tan baja como el 20%.

Las mutaciones de RAS activadoras están asociadas con muchos tipos diferentes de cáncer y se encuentran en más del 50% de ciertos tipos de tumores. Hasta el 90% de los tumores de cáncer de páncreas contienen mutaciones de RAS activadoras; tales tumores se encuentran entre los tumores más mortíferos y más difíciles de tratar que se conocen. A pesar de los intensos esfuerzos de investigación, no se ha encontrado ningún agente terapéutico dirigido que sea eficaz contra los tumores que contienen mutaciones de RAS activadoras.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 proporciona secuencias de nucleótidos que codifican los dominios variables de cadena ligera L1 a L52 y los dominios variables de cadena pesada H1 a H52.

La Figura 2 proporciona secuencias de aminoácidos de los dominios variables de cadena ligera L1 a L52. Se indican las regiones CDR y FR.

La Figura 3 proporciona secuencias de aminoácidos de los dominios variables de cadena pesada H1 a H52. Se indican las regiones CDR y FR.

La Figura 4 proporciona secuencias de aminoácidos de las regiones CDR1 de la cadena ligera de los dominios variables de cadena ligera L1 a L52. También se proporcionan secuencias consenso para grupos de secuencias CDR relacionadas.

La Figura 5 proporciona secuencias de aminoácidos de las regiones CDR2 de la cadena ligera de los dominios variables de cadena ligera L1 a L52. También se proporcionan secuencias consenso para grupos de secuencias CDR relacionadas.

La Figura 6 proporciona secuencias de aminoácidos de las regiones CDR3 de la cadena ligera de los dominios variables de cadena ligera L1 a L52. También se proporcionan secuencias consenso para grupos de secuencias CDR relacionadas.

La Figura 7 proporciona secuencias de aminoácidos de las regiones CDR1 de la cadena pesada de los dominios variables de cadena pesada H1 a H52. También se proporcionan secuencias consenso para grupos de secuencias CDR relacionadas.

La Figura 8 proporciona secuencias de aminoácidos de las regiones CDR2 de la cadena pesada de los dominios variables de cadena pesada H1 a H52. También se proporcionan secuencias consenso para grupos de secuencias CDR relacionadas.

La Figura 9 proporciona secuencias de aminoácidos de las regiones CDR3 de la cadena pesada de los dominios variables de cadena pesada H1 a H52. También se proporcionan secuencias consenso para grupos de secuencias CDR relacionadas.

La Figura 10 proporciona la secuencia de aminoácidos de un dominio extracelular de IGF-1R humano fusionado a una región Fc de IgG1 humana (subrayada) con un sitio de escisión intermedio de caspasa-3 (negrita).

La Figura 11 proporciona la secuencia de aminoácidos de un dominio extracelular del receptor de insulina humana fusionado a una región Fc de IgG1 humana (subrayado).

La Figura 12 proporciona la secuencia de proteínas de un dominio extracelular de IGF-1R humano (incluido el péptido señal) fusionado en el extremo C con avidina de pollo. El iniciador encontrado en el ECD de IGF-1R se designa posición 1 en esta figura.

La Figura 13 proporciona la secuencia de polipéptidos de una región constante de anticuerpo de cadena ligera kappa humana y una región constante de anticuerpo de cadena pesada de IgG1 humana.

La Figura 14 proporciona un gráfico que ilustra que cuatro anticuerpos presentados en fagos se unen significativamente mejor a una molécula IGF-1R-Fc que a un Fc de receptor de insulina o a un Fc murino.

La Figura 15 proporciona gráficos que ilustran la capacidad de ciertos anticuerpos para competir por la unión a IGF-1R con IGF-1 e IGF-2.

La Figura 16 proporciona gráficos que ilustran la capacidad de ciertos anticuerpos para inhibir el crecimiento de

células 32D hu IGF-1R+IRS-1.

La Figura 17 proporciona gráficos que ilustran la capacidad de ciertos anticuerpos para inhibir el crecimiento de células Balb/C 3T3 hu IGF-1R.

5 La Figura 18 proporciona un gráfico que ilustra la mejor respuesta tumoral lograda para cada uno de los doce sujetos humanos tratados con un inhibidor de la señalización del receptor de IGF-1.

Sumario de la invención

10 La presente invención se refiere a un inhibidor de la señalización de IGF-1R para su uso en un método para tratar un tumor de sarcoma de Ewing en un sujeto humano, que comprende administrar a dicho sujeto una composición que comprende dicho inhibidor de la señalización de IGF-1R que es un anticuerpo que comprende el dominio variable de la cadena ligera de L16 como se indica en la SEQ ID NO: 32 y el dominio variable de la cadena pesada de H16 como se indica en la SEQ ID NO: 136 y en donde dicho anticuerpo se une al receptor de IGF-1 e inhibe la señalización del receptor de IGF-1. También se divulga un método para tratar un tumor en un sujeto humano, que
 15 comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la señalización de IGF-1R, en donde dicho sujeto muestra al menos una de las siguientes respuestas a dicho tratamiento: a. enfermedad estable de acuerdo con criterios RECIST, b. respuesta parcial de acuerdo con criterios RECIST, c. respuesta completa de acuerdo con criterios RECIST, d. reducción de la actividad metabólica en dicho tumor según lo analizado por PET, e. eliminación de la actividad metabólica en dicho tumor según lo analizado por PET y f. mejora en un síntoma asociado a dicho tumor. Como se reivindica o divulga en el presente documento, dicho tumor se selecciona del grupo que consiste en: a. un tumor de sarcoma, b. un tumor de sarcoma de Ewing, c. un tumor de adenocarcinoma, d. un tumor de cáncer pancreático, e. un tumor carcinoide, f. un tumor del timo, g. un tumor adenoide, h. un tumor de ojo adenoide R, i. un tumor de melanoma, j. un tumor colorrectal, k. un tumor ovárico, l. un tumor de mama, m. un tumor que comprende una célula que tiene una mutación RAS activadora, n. un tumor que comprende una célula que tiene una mutación KRAS activadora, o. un tumor que comprende una célula que tiene una mutación activadora en el codón 12 de KRAS, p. un tumor que comprende una célula que tiene una mutación G12C de KRAS, q. un tumor que comprende una célula que no tiene una mutación con cambio de sentido o una sin sentido en el supresor de tumores PTEN, r. un tumor que comprende una célula que no tiene una reducción de la expresión de PTEN, en relación con una muestra de tejido no tumoral, detectable por inmunohistoquímica utilizando un anticuerpo específico para PTEN, s. un tumor que muestra una pérdida completa de la expresión de PTEN en el 5% o menos de las células tumorales según se evalúa mediante tinción inmunohistoquímica de cortes de tumores embebidos en parafina fijados con formalina, t. un tumor que comprende una célula que tiene una traslocación genética de EWS-FLI, u. un tumor que expresa un gen híbrido EWS-FLI, v. un tumor que comprende una célula que tiene un reordenamiento del gen EWS/ets, w. un tumor que expresa un gen híbrido EWS/ets y x. un tumor que
 20 comprende una célula que tiene una anomalía cromosómica t (11; 22) (q24; q12). En otra realización, dicho sujeto muestra dicha respuesta dentro de los seis meses de dicha administración de dicho inhibidor de la señalización de IGF-1R. En otra realización, dicho sujeto muestra dicha respuesta dentro de los 90 días de dicha administración de dicho inhibidor de la señalización de IGF-1R. En otra realización, dicho sujeto muestra dicha respuesta dentro de los 60 días de dicha administración de dicho inhibidor de la señalización de IGF-1R. En otra realización, dicho sujeto muestra dicha respuesta dentro de los 30 días de dicha administración de dicho inhibidor de la señalización de IGF-1R. En otra realización, dicho sujeto muestra dicha respuesta dentro de los 14 días de dicha administración de dicho inhibidor de la señalización de IGF-1R. En otra realización, dicho sujeto muestra dicha respuesta dentro de los 8 días de dicha administración de dicho inhibidor de la señalización de IGF-1R. En otra realización, dicho síntoma es respiración irregular, laboriosa o difícil. En otra realización, dicho síntoma es dolor. En otra realización, dicho síntoma es dificultad para dormir. En otra realización, dicho síntoma es dificultad para comer, beber o tragar. En otra realización, dicho inhibidor de la señalización de IGF-1R se administra a dicho sujeto en al menos una dosis. En otra realización, dicho inhibidor de la señalización de IGF-1R se administra a dicho sujeto en al menos dos dosis. En otra realización, dicho inhibidor de la señalización de IGF-1R se administra a dicho sujeto en al menos tres dosis. En otra realización, dicho inhibidor de la señalización de IGF-1R se administra a dicho sujeto en al menos cuatro dosis. En otra realización, dicho inhibidor de la señalización de IGF-1R se administra a dicho sujeto en dosis intermitentes al menos hasta que se logre dicha respuesta. En otra realización, dicha respuesta es una respuesta completa de acuerdo con criterios RECIST. Dicho inhibidor de la señalización de IGF-1R es un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo que se une específicamente al receptor de IGF-1, que comprende una combinación de un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada de L16H 16, como se establece en las SEQ ID NO: 32 y 136, respectivamente. P1E2.3B12, En otra realización, dicho anticuerpo se une al dominio L2 del receptor de IGF-1. En otra realización, dicho anticuerpo se une al dominio FnIII 1 del receptor de IGF-1. En otra realización, dicho anticuerpo se une al dominio L1 y FnIII 1 del receptor de IGF-1. En otra realización, dicho sujeto humano es un niño. En otra realización, dicho niño tiene menos de 18 años. En otra realización, dicho sujeto humano es un adolescente. En otra realización, dicho tumor es un tumor metastásico. En otra realización, dicho tumor metastásico es en un hueso. En otra realización, dicho tumor metastásico es en un pulmón. En otra realización, dicho inhibidor de la señalización de IGF-1R inhibe la señalización del receptor de IGF-1 al menos 10 veces más de lo que inhibe la señalización del receptor de insulina. En otra realización, dicho inhibidor de la señalización de IGF-1R inhibe la señalización del receptor de IGF-1 al menos 100 veces más de lo que inhibe la señalización del receptor de insulina. En otra realización, dicho inhibidor de la señalización de IGF-1R inhibe la señalización del receptor de IGF-1 al menos 1000 veces más de lo que inhibe la señalización del receptor de insulina. En otra realización, dicho método comprende una terapia de
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

combinación. En otra realización, dicha terapia de combinación comprende administrar a dicho sujeto un agente quimioterapéutico. En otra realización, dicha terapia de combinación comprende administrar a dicho sujeto un inhibidor de CD99. En otra realización, dicha terapia de combinación comprende administrar a dicho sujeto al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en adriamicina, cytoxan, ifosfamida, vincristina, topotecán, taxotere, ciclofosfamida, etopósido, actinomicina D, doxorubicina, busulfán, melfalán, cisplatino y gemcitabina. En otra realización, dicha terapia de combinación comprende administrar a dicho sujeto al menos una combinación de compuestos seleccionados del grupo de combinaciones que consiste en: a. adriamicina y cytoxan, b. vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida, c. vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida y doxorubicina, d. vincristina, ifosfamida, doxorubicina y etopósido, e. vincristina, topotecán y ciclofosfamida, f. ifosfamida y etopósido, g. busulfán y melfalán, h. ifosfamida y vincristina y i. topotecán y vincristina. En otra realización, dicha terapia de combinación comprende administrar a dicho sujeto al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un corticoesteroide, un antiemético, clorhidrato de ondansetrón, clorhidrato de granisetron, metoclopramida, domperidona, haloperidol, ciclizina, lorazepam, proclorperazina, dexametasona, levomepromazina, tropisetron, una vacuna contra el cáncer, un agente inhibidor de GM-CSF, una vacuna de ADN de GM-CSF, una vacuna basada en células, una vacuna de células dendríticas, una vacuna viral recombinante, una vacuna de proteína de choque térmico (HSP), una vacuna tumoral alogénica, una vacuna tumoral autóloga, un analgésico, ibuprofeno, naproxeno, trisalicilato de magnesio de colina, un clorhidrato de oxycodona, un agente antiangiogénico, un agente antivascular, bevacizumab, un anticuerpo anti-VEGF, un anticuerpo del receptor de anti-VEGF, un fragmento de receptor de VEGF soluble, un anticuerpo anti-TWEAK, un anticuerpo del receptor de anti-TWEAK, un fragmento de receptor de TWEAK soluble, AMG 706, AMG 386, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la proteína farnesil transferasa, un inhibidor de $\alpha\beta 3$, un inhibidor de $\alpha\beta 5$, un inhibidor de p53, un inhibidor del receptor Kit, un inhibidor del receptor ret, un inhibidor de PDGFR, un inhibidor de la secreción de la hormona del crecimiento, un inhibidor de la angiopoyetina, un agente inhibidor de macrófagos infiltrante del tumor, un agente inhibidor de c-fms, un anticuerpo anti-c-fms, un agente inhibidor de CSF-1, un anticuerpo anti-CSF-1, un fragmento de c-fms soluble, pegvisomant, gemcitabina, panitumumab, irinotecán y SN-38. En otra realización, dicho método comprende además tratar a dicho sujeto con altas dosis de quimioterapia y rescate de células madre hematopoyéticas autólogas. En otra realización, dicho método comprende además tratar a dicho sujeto con radiación. En otra realización, dicho método comprende irradiación pulmonar total. En otra realización, dicho sujeto recibe al menos 40 Gy de radiación. En otra realización, dicho sujeto recibe entre 40 y 60 Gy de radiación. En otra realización, dicho sujeto recibe entre 40 y 50 Gy de radiación. En otra realización, dicho sujeto recibe entre 55 y 60 Gy de radiación. En otra realización, dicho sujeto recibe no más de 55,8 Gy de radiación. En otra realización, dicho sujeto recibe entre 45 y 55 Gy de radiación. En otra realización, dicho método comprende además eliminar quirúrgicamente de dicho sujeto al menos una parte de dicho tumor. En otra realización, dicha cantidad terapéuticamente eficaz de dicho inhibidor de la señalización de IGF-1R tiene un efecto seleccionado del grupo que consiste en: a. se une a al menos el 10% de los receptores de IGF-1 del sujeto dentro de las 24 horas desde la administración, b. se une a al menos al 25% de los receptores de IGF-1 del sujeto dentro de las 24 horas desde la administración, c. se une a al menos el 50% de los receptores de IGF-1 del sujeto dentro de las 24 horas desde la administración, d. se une a al menos el 75% de los receptores de IGF-1 del sujeto dentro de las 24 horas desde la administración, e. se une al menos al 90% de los receptores de IGF-1 del sujeto dentro de las 24 horas desde la administración, f. se une a al menos el 99% de los receptores de IGF-1 del sujeto dentro de las 24 horas desde la administración, g. reduce la señalización a través de los receptores de IGF-1 del sujeto en al menos un 10% dentro de las 24 horas desde la administración, h. reduce la señalización a través de los receptores de IGF-1 del sujeto en al menos un 25% dentro de las 24 horas desde la administración, i. reduce la señalización a través de los receptores de IGF-1 del sujeto en al menos un 50% dentro de las 24 horas desde la administración, j. reduce la señalización a través de los receptores de IGF-1 del sujeto en al menos un 75% dentro de las 24 horas desde la administración, k. reduce la señalización a través de los receptores de IGF-1 del sujeto en al menos un 90% dentro de las 24 horas desde la administración, l. reduce la señalización a través de los receptores de IGF-1 del sujeto en al menos un 99% dentro de las 24 horas desde la administración, m. reduce la autofosforilación del receptor de IGF-1 en al menos un 10% dentro de las 24 desde la administración, n. reduce la autofosforilación del receptor de IGF-1 en al menos un 25% dentro de las 24 desde la administración, o. reduce la autofosforilación del receptor de IGF-1 en al menos un 50% dentro de las 24 desde la administración, p. reduce la autofosforilación del receptor de IGF-1 en al menos un 75% dentro de las 24 desde la administración, q. reduce la autofosforilación del receptor de IGF-1 en al menos un 90% dentro de las 24 desde la administración, r. reduce la autofosforilación del receptor de IGF-1 en al menos un 99% dentro de las 24 desde la administración, s. reduce la fosforilación de IRS-1 en al menos un 10% dentro de las 24 desde la administración, t. reduce la fosforilación de IRS-1 en al menos un 25% dentro de las 24 desde la administración, u. reduce la fosforilación de IRS-1 en al menos un 50% dentro de las 24 desde la administración, v. reduce la fosforilación de IRS-1 en al menos un 75% dentro de las 24 desde la administración, w. reduce la fosforilación de IRS-1 en al menos un 90% dentro de las 24 horas desde la administración y x. reduce la fosforilación de IRS-1 en al menos un 99% dentro de las 24 horas desde la administración.

También se divulga un método para tratar un tumor en un sujeto en el que dicho tumor es de un tipo seleccionado del grupo que consiste en ovario, pulmón, carcinoide, cabeza y cuello, colon, mama, próstata y vesícula biliar, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la señalización del receptor de IGF-1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de gemcitabina.

También se divulga un método para determinar la probabilidad relativa de que un tumor en un sujeto humano

responda a un tratamiento que comprende administrar un inhibidor de la señalización del receptor de IGF-1 a dicho sujeto, comprendiendo dicho método, determinar si las células de dicho tumor comprenden un biomarcador seleccionado del grupo que consiste en: a. una mutación RAS activadora, en donde la presencia de dicha mutación RAS activadora indica que es más probable que dicho tumor responda a dicho tratamiento, b. una mutación

 5 activadora en el codón 12 de un RAS, en donde la presencia de dicha mutación activadora en el codón 12 de dicho RAS indica que es más probable que dicho tumor responda a dicho tratamiento, c. una mutación KRAS activadora, en donde la presencia de dicha mutación KRAS activadora indica que es más probable que dicho tumor responda a dicho tratamiento, d. una mutación activadora en el codón 12 de KRAS, en donde la presencia de dicha mutación

 10 activadora en el codón 12 de dicho KRAS indica que es más probable que dicho tumor responda a dicho tratamiento, e. una mutación G12C de KRAS, en donde la presencia de dicha mutación G12C de KRAS indica que es más probable que dicho tumor responda a dicho tratamiento, f. un alelo KRAS de tipo silvestre, en donde dicho

 15 tratamiento comprende además tratar a dicho sujeto humano con un inhibidor del receptor de EGF, y la presencia de dicho alelo KRAS de tipo silvestre indica que es más probable que dicho tumor responda a dicho tratamiento, g. un alelo KRAS de tipo silvestre, en donde dicho tratamiento comprende además tratar a dicho sujeto humano con panitumumab y/o cetuximab y la presencia de dicho alelo KRAS de tipo silvestre indica que es más probable que

 20 dicho tumor responda a dicho tratamiento, h. un alelo KRAS de tipo silvestre, en donde dicho sujeto recibió previamente panitumumab y/o cetuximab, dicho tratamiento comprende además tratar a dicho sujeto humano con panitumumab y/o cetuximab, y la presencia de dicho alelo KRAS de tipo silvestre indica que es más probable que dicho tumor responda a dicho tratamiento, i. un alelo KRAS de tipo silvestre, en donde dicho tumor es un tumor

 25 colorrectal, dicho sujeto recibió previamente panitumumab y/o cetuximab, dicho tratamiento comprende además tratar a dicho sujeto humano con panitumumab y/o cetuximab, y la presencia de dicho alelo KRAS de tipo silvestre indica que es más probable que dicho tumor responda a dicho tratamiento, j. una expresión reducida de PTEN, en donde la presencia de dicha expresión reducida de PTEN indica que es menos probable que dicho tumor responda a dicho tratamiento, k. una mutación con cambio de sentido o sin sentido en PTEN, en donde la presencia de dicha

 30 mutación con cambio de sentido o sin sentido en PTEN indica que es menos probable que dicho tumor responda a dicho tratamiento, l. una translocación genética de EWS-FLI, en donde la presencia de dicha translocación genética de EWS-FLI indica que es más probable que dicho tumor responda a dicho tratamiento, m. expresión de un gen híbrido EWS-FLI, en donde la expresión de un gen híbrido EWS-FLI indica que es más probable que dicho tumor

 35 responda a dicho tratamiento, n. un reordenamiento del gen EWS/ets, en donde la presencia de dicho reordenamiento del gen EWS/ets indica que es más probable que dicho tumor responda a dicho tratamiento, o. expresión de un gen híbrido EWS/ets, en donde la expresión de dicho gen híbrido EW /ets indica que es más probable que dicho tumor responda a dicho tratamiento, y p. una anomalía cromosómica t (11; 22) (q24; q12), en donde la presencia de dicha anomalía cromosómica t (11; 22) (q24; q12) indica que es más probable que dicho tumor responda a dicho tratamiento. En una realización, en donde se determina que es más probable que dicho tumor responda a dicho tratamiento, dicho método comprende además la etapa posterior de administrar dicho tratamiento a dicho sujeto.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición para tratar una enfermedad tumoral en un sujeto humano, que comprende: entre 10 y 150 mg/ml de un anticuerpo, fragmento de anticuerpo o derivado de

 40 anticuerpo que se une específicamente al receptor de IGF-1, entre 1 y 100 mM de acetato, pH entre 4,0 y 9,0, entre 0,5% y 20,0% p/v de sorbitol, y entre 0,001% y 0,010% p/v de Polisorbato 20. En una realización, las composiciones comprenden: 30 mg/ml de dicho anticuerpo, fragmento de anticuerpo o derivado de anticuerpo, acetato 10 mM, pH 5,2, 5% p/v de sorbitol y 0,004% p/v de Polisorbato 20.

En otra realización, la proteína de unión a antígeno aislada como se reivindica o divulga en el presente documento, comprende además: a. la secuencia constante de la cadena ligera kappa de la figura 13, b. la secuencia constante de la cadena pesada de IgG1 de la Figura 13, o c. la secuencia constante de la cadena ligera kappa de la Figura 13 y la secuencia constante de la cadena pesada de IgG1 de la Figura 13. En otra realización, la proteína de unión a

 45 antígeno aislada, cuando se une a IGF-1R: a. inhibe IGF-1R; b. activa IGF-1R; c. compite de manera cruzada con un anticuerpo de referencia para la unión a IGF-1R; d. se une al mismo epítipo de IGF-1R que dicho anticuerpo de referencia; e. se une a IGF-1R con sustancialmente la misma Kd que dicho anticuerpo de referencia; o f. se une a IGF-1R con sustancialmente la misma constante de disociación que dicho anticuerpo de referencia; en donde dicho anticuerpo de referencia comprende una combinación de secuencias de dominio variable de cadena ligera y cadena

 50 pesada seleccionadas del grupo de combinaciones que consiste en L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20, H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51 y L52H52. En otra realización, la proteína de unión a antígeno aislada, cuando se une a IGF-1R humano, inhibe la unión de IGF-1 y/o IGF-2 a dicho IGF-1R humano. En otra realización, la proteína de unión a antígeno aislada inhibe el crecimiento de una célula cancerosa en más de

 55 aproximadamente el 80% en presencia de un estimulante del crecimiento seleccionado del grupo que consiste en suero, IGF-1 y IGF-2. En otra realización, dicha célula cancerosa es una célula de cáncer de mama humana MCF-7. En otra realización, la proteína de unión a antígeno aislada se une al IGF-1R humano con una selectividad que es al menos cincuenta veces mayor que su selectividad para el receptor de insulina humano. En otra realización, la

 60 proteína de unión a antígeno aislada inhibe el crecimiento de tumores *in vivo*. En otra realización, la proteína de unión a antígeno aislada inhibe la fosforilación de tirosina mediada por IGF-1R. En otra realización, la proteína de

unión a antígeno aislada se une específicamente al IGF-1R de un primate no humano, un mono cinomolgus, un chimpancé, un mamífero no primate, un roedor, un ratón, una rata, un hámster, una cobaya, un gato o un perro. En otra realización, la proteína de unión a antígeno aislada comprende: a. un anticuerpo humano; b. un anticuerpo humanizado; c. un anticuerpo quimérico; d. un anticuerpo monoclonal; e. un anticuerpo policlonal; f. un anticuerpo recombinante; g. un fragmento de anticuerpo de unión a antígeno; h. un anticuerpo de cadena única; i. un diacuerpo; j. un triacuerpo; k. un tetracuerpo; l. un fragmento Fab; m. un fragmento F(ab')₂; n. un anticuerpo de dominio; o. un anticuerpo IgD; p. un anticuerpo IgE; q. un anticuerpo IgM; r. un anticuerpo IgG1; s. un anticuerpo IgG2; t. un anticuerpo IgG3; u. un anticuerpo IgG4; o v. un anticuerpo IgG4 que tiene al menos una mutación en una región bisagra que alivia la tendencia a formar un enlace disulfuro dentro de la cadena H.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un polinucleótido aislado que comprende una secuencia que codifica la cadena ligera, la cadena pesada o ambas proteínas de unión a antígeno. En una realización, dicho polinucleótido comprende una secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de la Figura 1 y/o una secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena pesada de la Figura 1. En otra realización, un plásmido comprende dicho polinucleótido aislado. En otra realización, dicho plásmido es un vector de expresión. En otra realización, una célula aislada comprende dicho polinucleótido. En otra realización, un cromosoma de dicha célula comprende dicho polinucleótido. En otra realización, dicha célula es un hibridoma. En otra realización, un vector de expresión comprende dicho polinucleótido. En otra realización, dicha célula es una célula CHO. En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para fabricar una proteína de unión a antígeno que se une a IGF-1R humano, que comprende incubar dicha célula aislada en condiciones que le permiten expresar dicha proteína de unión a antígeno.

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión a antígeno. En una realización, la presente divulgación proporciona un método para tratar una afección en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto dicha composición farmacéutica, en donde dicha afección es tratable reduciendo la actividad de IGF-1R en dicho sujeto. En otra realización, dicho sujeto es un ser humano. En otra realización, dicha afección es mieloma múltiple, un tumor líquido, un cáncer de hígado, un trastorno del timo, una enfermedad autoinmunitaria mediada por células T, un trastorno endocrinológico, isquemia o un trastorno neurodegenerativo. En otra realización, dicho tumor líquido se selecciona del grupo que consiste en leucemia linfocítica aguda (LLA) y leucemia mielógena crónica (LMC); en donde dicho cáncer de hígado se selecciona del grupo que consiste en hepatoma, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, angiosarcomas, hemangiosarcomas, hepatoblastoma; en donde dicho trastorno de timo se selecciona del grupo que consiste en timoma y tiroiditis, en donde dicha enfermedad autoinmunitaria mediada por células T se selecciona del grupo que consiste en Esclerosis Múltiple, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico (LES), enfermedad de Grave, Tiroiditis de Hashimoto, Miastenia Grave, Tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Bechet, en donde dicho trastorno endocrinológico se selecciona del grupo que consiste en diabetes de tipo II, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis, hiperadrenocorticismos e hipoadrenocorticismos; en donde dicha isquemia es una isquemia post infarto cardíaco, o en el que dicho trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Alzheimer. En otra realización, dicha afección se selecciona del grupo que consiste en acromegalia, cáncer de vejiga, tumor de Wilm, cáncer de ovarios, cáncer pancreático, hiperplasia benigna de próstata, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hueso, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de cuello de útero, sarcoma sinovial, diarrea asociada a carcinoide metastásico, tumores secretores de péptidos intestinales vasoactivos, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, restenosis del músculo liso de los vasos sanguíneos, proliferación microvascular inapropiada, glioblastoma, meduloblastoma, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer oral, leucoplasia oral, neoplasia intraepitelial de próstata, cáncer de ano, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de hueso, cáncer metastásico, policitemia rubra vera, una afección benigna relacionada con el estrés oxidativo, retinopatía del prematuro, síndrome de la dificultad respiratoria agua, una sobredosis de acetaminofeno, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, fibrosis pulmonar y retinopatía diabética. En otra realización, el método comprende además administrar a dicho sujeto un segundo tratamiento. En otra realización, dicho segundo tratamiento se administra a dicho sujeto antes y/o simultáneamente con y/o después de que dicha composición farmacéutica se administre a dicho sujeto. En otra realización, dicho segundo tratamiento comprende tratamiento con radiación, cirugía o una segunda composición farmacéutica. En otra realización, dicha segunda composición farmacéutica comprende un agente seleccionado del grupo que consiste en un corticosteroide, un antiemético, clorhidrato de ondansetrón, clorhidrato de granisetron, metoclopramida, domperidona, haloperidol, ciclizina, lorazepam, proclorperazina, dexametasona, levomepromazina, tropisetron, una vacuna contra el cáncer, un agente inhibidor de GM-CSF, una vacuna de ADN de GM-CSF, una vacuna basada en células, una vacuna de células dendríticas, una vacuna viral recombinante, una vacuna de proteína de choque térmico (HSP), una vacuna tumoral alógena, una vacuna tumoral autóloga, un analgésico, ibuprofeno, naproxeno, trisalicilato de magnesio de colina, un clorhidrato de oxicodona, un agente antiangiogénico, un agente antivasculares, bevacizumab, un anticuerpo anti-VEGF, un anticuerpo del receptor de anti-VEGF, un fragmento de receptor de VEGF soluble, un anticuerpo anti-TWEAK, un anticuerpo del receptor de anti-TWEAK, un fragmento de receptor de TWEAK soluble, AMG 706, AMG 386, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la proteína farnesil transferasa, un inhibidor de $\alpha\beta 3$, un inhibidor de $\alpha\beta 5$, un inhibidor de p53, un inhibidor del receptor Kit, un inhibidor del receptor ret, un inhibidor de PDGFR, un inhibidor de la secreción de la hormona del crecimiento, un inhibidor de la angiopoyetina, un agente inhibidor de macrófagos infiltrante del tumor, un agente inhibidor de c-fms, un anticuerpo anti-c-fms, un agente inhibidor de CSF-1, un anticuerpo anti-CSF-1, un fragmento de c-fms soluble, pegvisomant, gemcitabina, panitumumab, irinotecán y SN-38. En otra realización, dicho método comprende además administrar a dicho sujeto un tercer tratamiento. En

otra realización, dicha afección es un cáncer, dicho segundo tratamiento comprende administrar panitumumab, y dicho tercer tratamiento comprende administrar gemcitabina. En otra realización, dicha afección se selecciona del grupo que consiste en acromegalia, cáncer de vejiga, tumor de Wilm, cáncer de ovarios, cáncer pancreático, hiperplasia benigna de próstata, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hueso, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de cuello de útero, sarcoma sinovial, diarrea asociada a carcinoide metastásico, tumores secretores de péptidos intestinales vasoactivos, gigantismo, psoriasis, aterosclerosis, restenosis del músculo liso de los vasos sanguíneos, proliferación microvascular inapropiada, glioblastoma, meduloblastoma, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer oral, leucoplasia oral, neoplasia intraepitelial de próstata, cáncer de ano, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de hueso, cáncer metastásico, policitemia rubra vera, una afección benigna relacionada con el estrés oxidativo, retinopatía del prematuro, síndrome de la dificultad respiratoria agua, una sobredosis de acetaminofeno, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, fibrosis pulmonar y retinopatía diabética.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para aumentar la longevidad de un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto dicha composición farmacéutica.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para disminuir la actividad de IGF-R1 en un sujeto que lo necesite que comprende administrar a dicho sujeto dicha composición farmacéutica.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para disminuir la señalización de IGF-R1 en un sujeto que lo necesite que comprende administrar a dicho sujeto dicha composición farmacéutica.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para inhibir la unión de IGF-1 y/o IGF-2 a IGF-1R en un sujeto que lo necesite que comprende administrar a dicho sujeto dicha composición farmacéutica.

Descripción detallada de la invención

La presente invención está definida por las reivindicaciones. Se divulgan también las composiciones, kits y métodos relacionados con las moléculas que se unen al receptor del factor de crecimiento similar a la insulina ("IGF-1R"), incluidas las moléculas que agonizan o antagonizan el IGF-1R, como los anticuerpos, fragmentos de anticuerpos y derivados de anticuerpos anti-IGF-1R, por ejemplo, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos o derivados de anticuerpos anti-IGF-1R antagonistas. También se proporcionan ácidos nucleicos, y derivados y fragmentos de los mismos, que comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica todo o una porción de un polipéptido que se une a IGF-1R, *por ejemplo*, un ácido nucleico que codifica todo o parte de un anticuerpo, fragmento de anticuerpo, o derivado de anticuerpo anti-IGF-1R, plásmidos y vectores que comprenden tales ácidos nucleicos, y células o líneas celulares que comprenden tales ácidos nucleicos y/o vectores y plásmidos. Los métodos proporcionados incluyen, por ejemplo, métodos para elaborar, identificar o aislar moléculas que se unen a IGF-1R, como los anticuerpos anti-IGF-1R, métodos para determinar si una molécula se une a IGF-1R, métodos para determinar si una molécula agoniza o antagoniza el IGF-1R, métodos para elaborar composiciones, tales como composiciones farmacéuticas, que comprenden una molécula que se une a IGF-1R y métodos para administrar una molécula que une IGF-1R a un sujeto, por ejemplo, por ejemplo, métodos para tratar una afección mediada por IGF-1R, y para agonizar o antagonizar una actividad biológica de IGF-1R, IGF-1, y/o IGF-2 *in vivo* o *in vitro*.

Las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas se indican usando abreviaturas convencionales de una o tres letras. A menos que se indique otra cosa, las secuencias de polipéptidos tienen sus extremos amino a la izquierda y sus extremos carboxi a la derecha, y las secuencias de ácido nucleico monocatenario, y la cadena superior de las secuencias de ácido nucleico bicatenario, tienen sus extremos 5' a la izquierda y sus extremos 3' a la derecha. También se puede describir una determinada secuencia polipeptídica o polinucleotídica explicando cómo difiere de una secuencia de referencia.

Las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas de dominios variables de cadena ligera y pesada particulares se muestran en las Figuras 1, 2 y 3 "donde están marcadas, por ejemplo, L1 (" dominio variable de cadena ligera 1 "), H1 (" dominio variable de cadena pesada 1 "), *etc.* Los anticuerpos que comprenden una cadena ligera y una cadena pesada de las Figuras 2 y 3 se indican combinando el nombre de los dominios variables de la cadena ligera y de la cadena pesada. Por ejemplo, "L4H7", indica un anticuerpo que comprende el dominio variable de cadena ligera de L4 y el dominio variable de cadena pesada de H7.

A menos que se defina lo contrario en el presente documento, los términos científicos y técnicos usados en relación con la presente invención tendrán los significados comúnmente entendidos por los expertos en la materia. Además, a no ser que el contexto requiera otra cosa, los términos en singular incluirán las pluralidades, y los términos en plural incluirán el singular. En general, las nomenclaturas usadas en relación con, y las técnicas de, cultivo celular y tisular, biología molecular, inmunología, microbiología, genética, y química de proteínas y ácidos nucleicos e hibridación descritas en el presente documento son bien conocidas y usadas comúnmente en la técnica. Los métodos y las técnicas de la presente invención, en general, se realizan de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario. Véase, *por ejemplo*, Sambrook et al. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2^a ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (1989) y Ausubel *et al.*, "Current Protocols in Molecular Biology", Greene Publishing Associates (1992), y Harlow y Lane, "Antibodies: A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (1990). Las reacciones enzimáticas y las técnicas de purificación se realizan de acuerdo con las especificaciones del fabricante, como se realizan comúnmente en la técnica o como se describe en el presente documento. La

terminología usada en relación con, y los procedimientos y técnicas de laboratorio de, química analítica, química orgánica sintética, y química médica y farmacéutica que se describen en el presente documento son los conocidos y comúnmente usados en la técnica. Se pueden usar las técnicas convencionales para las síntesis químicas, los análisis químicos, la preparación, formulación y administración de productos farmacéuticos, y el tratamiento de

5

Los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, se entenderán como que tienen los siguientes significados:

La expresión "molécula aislada" (en la que la molécula es, por ejemplo, un polipéptido, un polinucleótido o un anticuerpo) es una molécula que en virtud de su origen o fuente de derivación (1) no está asociada con componentes asociados de manera natural que la acompañan en su estado nativo, (2) está sustancialmente libre de otras moléculas de la misma especie; (3) se expresa por una célula de una especie diferente; o (4) no se da en la naturaleza. Por lo tanto, una molécula que se sintetiza químicamente, o se sintetiza en un sistema celular diferente de la célula a partir de la que se origina de forma natural, se "aislará" de sus componentes asociados de manera natural. Una molécula también puede volverse esencialmente libre de componentes asociados de manera natural mediante el aislamiento, usando técnicas de purificación bien conocidas en la materia. La pureza u homogeneidad de la molécula se puede ensayar mediante una serie de medios bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la pureza de una muestra polipeptídica puede ensayarse usando electroforesis en gel de poli(acrilamida) y tinción del gel para visualizar el polipéptido usando técnicas bien conocidas en la materia. Para ciertos fines, se puede proporcionar una resolución más alta usando HPLC u otros medios bien conocidos en la técnica para la purificación.

20

Las expresiones "inhibidor de IGF-1R" y "antagonista de IGF-1R" se usan indistintamente. Cada una es una molécula que inhibe de forma detectable al menos una función de IGF-1R. Por el contrario, un "agonista de IGF-1R" es una molécula que aumenta de manera detectable al menos una función de IGF-1R. La inhibición causada por un inhibidor de IGF-1R no tiene que ser completa siempre que sea detectable usando un ensayo apropiado. Se puede usar cualquier ensayo de una función de IGF-1R, se proporcionan en el presente documento, ejemplos de los mismos. Ejemplos de funciones de IGF-1R que se pueden inhibir por un inhibidor de IGF-1R, o aumentar por un agonista de IGF-1R, incluyen la unión a IGF-1, IGF-12 y/u otra molécula activadora de IGF-1R, actividad quinasa, señalización cadena abajo, y así sucesivamente. Ejemplos de tipos de inhibidores de IGF-1R y agonistas de IGF-1R incluyen, aunque sin limitación, polipéptidos de unión a IGF-1R tales como proteínas de unión a antígeno (por ejemplo, proteínas de unión a antígeno que inhiben a IGF-1R), anticuerpos, fragmentos de anticuerpos y derivados de anticuerpos.

25

30

Los términos "péptido," "polipéptido" y "proteína" se refieren cada uno a una molécula que comprende dos o más restos de aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces peptídicos. Estos términos abarcan, *por ejemplo*, proteínas nativas y artificiales, fragmentos de proteína y análogos polipeptídicos (tales como muteínas, variantes y proteínas de fusión) de una secuencia de proteína, así como proteínas modificadas después de la traducción, o si no, covalentemente o no covalentemente. Un péptido, un polipéptido o una proteína puede ser monomérico o polimérico.

35

40

La expresión "fragmento polipeptídico", como se usa en el presente documento, se refiere a un polipéptido que tiene una eliminación amino-terminal y/o carboxi-terminal en comparación con una proteína de longitud completa correspondiente. Los fragmentos pueden ser, por ejemplo, de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 50, 70, 80, 90, 100, 150 o 200 aminoácidos de longitud. Los fragmentos también pueden ser, por ejemplo, de al menos 1.000, 750, 500, 250, 200, 175, 150, 125, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 14, 13, 12, 11 o 10 aminoácidos de longitud. Un fragmento puede comprender además, en uno o ambos de sus extremos, uno o más aminoácidos adicionales, por ejemplo, una secuencia de aminoácidos de una proteína diferente que se produce naturalmente (*por ejemplo*, un Fc o dominio de cremallera de leucina) o una secuencia de aminoácidos artificial (*por ejemplo*, una secuencia de enlazador artificial).

45

50

Los polipéptidos incluyen polipéptidos que se han modificado de cualquier manera y por cualquier motivo, por ejemplo, para: (1) reducir la susceptibilidad a la proteólisis, (2) reducir la susceptibilidad a la oxidación, (3) alterar la afinidad de unión para formar complejos proteicos, (4) alterar las afinidades de unión y (4) conferir o modificar otras propiedades fisicoquímicas o funcionales. Los análogos incluyen muteínas de un polipéptido. Por ejemplo, se pueden hacer sustituciones de aminoácidos simples o múltiples (por ejemplo, sustituciones de aminoácidos conservativas) en la secuencia natural (por ejemplo, en la porción del polipéptido fuera del (de los) dominio(s) o los dominios que forman contactos intermoleculares. Una "sustitución de aminoácidos conservativa" es aquella que no cambia sustancialmente las características estructurales de la secuencia original (*por ejemplo*, un aminoácido de reemplazo no debe tender a romper una hélice que se produzca en la secuencia original, ni interrumpir otros tipos de estructura secundaria que caractericen la secuencia original o que sean necesarios para su funcionalidad). Ejemplos de estructuras secundarias y terciarias polipeptídicas reconocidas en la técnica se describen en "Proteins, Structures and Molecular Principles" (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, Nueva York (1984)); "Introduction to Protein Structure" (C. Branden y J. Tooze, eds., Garland Publishing, Nueva York, N. Y. (1991)); y Thornton et al. Nature 354:105 (1991).

55

60

65

La presente divulgación también proporciona análogos no peptídicos de polipéptidos de unión a IGF-1R. Los

análogos no peptídicos se usan comúnmente en la industria farmacéutica como fármacos con propiedades análogas a las del péptido plantilla. Estos tipos de compuestos no peptídicos se denominan "péptidos miméticos" o "peptidomiméticos". Fauchere, J. Adv. Drug Res. 15:29 (1986); Veber y Freidinger TINS p.392 (1985); y Evans et al. J. Med. Chem. 30:1229 (1987). Los péptidos miméticos que son estructuralmente similares a los péptidos terapéuticamente útiles pueden usarse para producir un efecto terapéutico o profiláctico equivalente. En general, los peptidomiméticos son estructuralmente similares a un polipéptido paradigmático (*es decir*, un polipéptido que tiene una propiedad bioquímica o actividad farmacológica deseada), tal como un anticuerpo humano, pero tienen uno o más enlaces peptídicos opcionalmente reemplazados por un enlace seleccionado del grupo que consiste en: --CH₂NH--, --CH₂S--, --CH₂--CH₂--, --CH=CH- (*cis* y *trans*), --COCH₂--, --CH(OH)CH₂-- y --CH₂SO--, mediante métodos bien conocidos en la técnica. La sustitución sistemática de uno o más aminoácidos de una secuencia consenso con un D-aminoácido del mismo tipo (*por ejemplo*, D-lisina en lugar de L-lisina) también se puede usar para generar péptidos más estables. Además, los péptidos restringidos que comprenden una secuencia consenso o una variación de secuencia consenso sustancialmente idéntica pueden generarse mediante métodos conocidos en la técnica (Rizo y Gierasch Ann. Rev. Biochem. 61: 387 (1992)), por ejemplo, añadiendo restos de cisteína interna capaces de formar puentes disulfuro intramoleculares que ciclan el péptido.

Una "variante" de un polipéptido (*por ejemplo*, un anticuerpo) comprende una secuencia de aminoácidos en la que uno o más restos de aminoácidos se insertan, eliminan y/o sustituyen en la secuencia de aminoácidos en relación con otra secuencia polipeptídica. Las variantes incluyen proteínas de fusión.

Un "derivado" de un polipéptido es un polipéptido (*por ejemplo*, un anticuerpo) que se ha modificado químicamente, *por ejemplo*, mediante conjugación a otro resto químico tal como, por ejemplo, polietilenglicol, albúmina (*por ejemplo*, albúmina de suero humano), fosforilación y glicosilación. A menos que se indique lo contrario, el término "anticuerpo" incluye, además de los anticuerpos que comprenden dos cadenas pesadas de longitud completa y dos cadenas ligeras de longitud completa, derivados, variantes, fragmentos y muteínas de los mismos, cuyos ejemplos se describen a continuación.

Una "proteína de unión a antígeno" es una proteína que comprende una porción que se une a un antígeno y, opcionalmente, una parte de armazón o región marco que permite que la porción de unión a antígeno adopte una conformación que promueva la unión de la proteína de unión a antígeno al antígeno. Ejemplos de proteínas de unión a antígeno incluyen anticuerpos, fragmentos de anticuerpos (por ejemplo, una porción de unión a antígeno de un anticuerpo), derivados de anticuerpos y análogos de anticuerpos. La proteína de unión a antígeno puede comprender, por ejemplo, un armazón proteico alternativo o un armazón artificial con CDR injertadas o derivados de CDR. Dichos armazones incluyen, aunque sin limitación, armazones derivados de anticuerpos que comprenden mutaciones introducidas para, por ejemplo, estabilizar la estructura tridimensional de la proteína de unión a antígeno, así como armazones totalmente sintéticos que comprenden, por ejemplo, un polímero biocompatible. Véase, por ejemplo, Korndorfer et al., 2003, "Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, Volumen 53, Issue 1:121-129; Roque et al., 2004, Biotechnol. Prog. 20:639-654. Además, se pueden utilizar miméticos de anticuerpos peptídicos ("PAM"), así como armazones basados en miméticos de anticuerpos que utilizan componentes de fibronectina como un armazón.

Una proteína de unión a antígeno puede tener, por ejemplo, la estructura de una inmunoglobulina de origen natural. Una "inmunoglobulina" es una molécula tetramérica. En una inmunoglobulina de origen natural, cada tetrámero se compone de dos pares de cadenas polipeptídicas idénticas, cada par tiene una cadena "ligera" (aproximadamente 25 kDa) y una "pesada" (aproximadamente 50-70 kDa). La parte amino-terminal de cada cadena incluye una región variable de aproximadamente 100 a 110 o más aminoácidos principalmente responsables del reconocimiento del antígeno. La porción carboxi-terminal de cada cadena define una región constante responsable principalmente de la función efectora. Las cadenas ligeras humanas se clasifican como cadenas ligeras kappa y lambda. Las cadenas pesadas se clasifican como mu, delta, gamma, alfa o epsilon y definen el isotipo del anticuerpo como IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, respectivamente. Dentro de las cadenas ligeras y pesadas, las regiones variable y constante están unidas por una región "J" de aproximadamente 12 o más aminoácidos, con la cadena pesada que también incluye una región "D" de aproximadamente 10 aminoácidos más. Véase, generalmente, Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2ª ed. Raven Press, N. Y. (1989)). Las regiones variables de cada par de cadenas ligera/pesada forman el sitio de unión del anticuerpo de modo que una inmunoglobulina intacta tiene dos sitios de unión.

Las cadenas de inmunoglobulinas de origen natural presentan la misma estructura general de regiones marco relativamente conservadas (FR) unidas por tres regiones hipervariables, también llamadas regiones determinantes de complementariedad o CDR. Desde el extremo N al extremo C, tanto las cadenas ligeras como las pesadas comprenden los dominios FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4. La asignación de los aminoácidos a cada dominio es de acuerdo con las definiciones de Kabat et al. en Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ª edición, US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, Publicación de NIH N.º 91-3242, 1991.

Un "anticuerpo" se refiere a una inmunoglobulina intacta o a una porción de unión a antígeno de la misma que compite con el anticuerpo intacto para la unión específica, a menos que se especifique lo contrario. Las partes de unión a antígeno se pueden producir mediante técnicas de ADN recombinante o mediante escisión enzimática o química de anticuerpos intactos. Las porciones de unión a antígeno incluyen, *entre otras cosas*, Fab, Fab', F(ab')₂,

Fv, anticuerpos de dominio (dAb) y fragmentos de la región determinante de la complementariedad (CDR), anticuerpos monocatenarios (scFv), anticuerpos quiméricos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos y polipéptidos que contienen al menos una porción de una inmunoglobulina que es suficiente para conferir una unión a antígeno específica del polipéptido.

5 Un fragmento Fab es un fragmento monovalente que tiene los dominios V_L , V_H , C_L y C_{H1} ; un fragmento $F(ab')_2$ es un fragmento bivalente que tiene dos fragmentos Fab unidos mediante un puente disulfuro en la región bisagra; un fragmento Fd tiene los dominios V_H y C_{H1} ; un fragmento Fv tiene los dominios V_L y V_H de un único brazo de un anticuerpo; y un fragmento dAb tiene un dominio V_H , un dominio V_L o un fragmento de unión a antígeno de un
10 dominio V_H o V_L (patente de EE. UU. N.º 6.846.634, 6.696.245, publicaciones de solicitud de patente N.º 05/0202512, 04/0202995, 04/0038291, 04/0009507, 03/0039958, Ward et al., Nature 341:544-546, 1989).

Un anticuerpo de cadena única (scFv) es un anticuerpo en el que una V_L y una región V_H se unen a través de un
15 enlazador (por ejemplo, una secuencia sintética de restos de aminoácidos) para formar una cadena de proteína continua en la que el enlazador es lo suficientemente largo para permitir que la cadena de proteína se pliegue sobre sí misma y forme un sitio de unión a antígeno monovalente (véase, *por ejemplo*, Bird et al., 1988, Science 242:423-26 y
Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-83). Los diacuerpos son anticuerpos bivalentes que comprenden dos cadenas polipeptídicas, en donde cada cadena polipeptídica comprende dominios V_H y V_L unidos por un enlazador que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre dos dominios en la misma cadena,
20 permitiendo así que cada dominio se empareje con un dominio complementario en otra cadena polipeptídica (véase, *por ejemplo*, Holliger et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-48 y Poljak et al., 1994, Structure 2:1121-23). Si las dos cadenas polipeptídicas de un diacuerpo son idénticas, entonces un diacuerpo resultante de su emparejamiento tendrá dos sitios de unión a antígeno idénticos. Se pueden usar cadenas polipeptídicas que tienen diferentes secuencias para producir un diacuerpo con dos sitios de unión a antígeno diferentes. De manera similar,
25 los triacuerpos y tetracuerpos son anticuerpos que comprenden tres y cuatro cadenas polipeptídicas, respectivamente, y forman tres y cuatro sitios de unión a antígeno, respectivamente, que pueden ser iguales o diferentes.

Las regiones determinantes de complementariedad (CDR) y las regiones marco (FR) de un anticuerpo dado pueden
30 identificarse utilizando el sistema descrito por Kabat et al. en Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ª edición, US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, Publicación de NIH N.º 91-3242, 1991. Se pueden incorporar una o más CDR en una molécula covalentemente o no covalentemente para convertirla en una proteína de unión a antígeno. Una proteína de unión a antígeno puede incorporar la(s) CDR como parte de una cadena polipeptídica más grande, puede enlazar covalentemente la(s) CDR a otra cadena polipeptídica, o puede incorporar
35 la(s) CDR de manera no covalente. Las CDR permiten que la proteína de unión a antígeno se una específicamente a un antígeno particular de interés.

Una proteína de unión a antígeno puede tener uno o más sitios de unión. Si hay más de un sitio de unión, los sitios de unión pueden ser idénticos entre sí o pueden ser diferentes. Por ejemplo, una inmunoglobulina humana de origen
40 natural tiene típicamente dos sitios de unión idénticos, mientras que un anticuerpo "biespecífico" o "bifuncional" tiene dos sitios de unión diferentes.

La expresión "anticuerpo humano" incluye todos los anticuerpos que tienen una o más regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina humana. En una realización, todos los dominios variables y
45 constantes pueden derivar de secuencias de inmunoglobulina humana (un anticuerpo completamente humano). Estos anticuerpos pueden prepararse de una variedad de formas, cuyos ejemplos se describen a continuación, que incluyen la inmunización con un antígeno de interés de un ratón genéticamente modificado para expresar anticuerpos derivados de genes que codifican cadenas pesadas y/o ligeras humanas.

Un anticuerpo humanizado tiene una secuencia que difiere de la secuencia de un anticuerpo derivado de una especie no humana por una o más sustituciones, eliminaciones y/o adiciones de aminoácidos, de modo que es
50 menos probable que el anticuerpo humanizado induzca una respuesta inmunitaria y/o induzca una respuesta inmunitaria menos grave, en comparación con el anticuerpo de la especie no humana, cuando se administra a un sujeto humano. En una realización, determinados aminoácidos de los dominios marco conservados y dominios constantes de las cadenas pesada y/o ligera del anticuerpo de la especie no humana se mutan para producir el anticuerpo humanizado. En otra realización, el(los) dominio(s) constante(s) de un anticuerpo humano pueden fusionarse al(a los) dominio(s) variable(s) de una especie no humana. En otra realización, uno o más restos de aminoácidos en una o más secuencias de CDR de un anticuerpo no humano se cambian para reducir la probable
55 inmunogenicidad del anticuerpo no humano cuando se administra a un sujeto humano, en donde los restos de aminoácidos cambiados tampoco son críticos para la unión inmuno-específica del anticuerpo a su antígeno, o los cambios en la secuencia de aminoácidos que se realizan son cambios conservativos, de modo que la unión del anticuerpo humanizado al antígeno no es significativamente peor que la unión del anticuerpo no humano al antígeno. Ejemplos de cómo producir anticuerpos humanizados se pueden encontrar en las patentes de EE.UU. n.º 6.054.297, 5.886.152 y 5.877.293.

65 La expresión "anticuerpo quimérico" se refiere a un anticuerpo que contiene una o más regiones de un anticuerpo, y

una o más regiones de uno o más anticuerpos diferentes. En una realización, una o más de las CDR derivan de un anticuerpo anti-IGF-1R humano. En otra realización, todas las CDR derivan de un anticuerpo anti-IGF-1R humano. En otra realización, las CDR de más de un anticuerpo anti-IGF-1R humano se mezclan y se combinan en un anticuerpo quimérico. Por ejemplo, un anticuerpo quimérico puede comprender una CDR1 de la cadena ligera de un primer anticuerpo anti-IGF-1R humano, una CDR2 y una CDR3 de la cadena ligera de un segundo anticuerpo anti-IGF-1R humano y las CDR de la cadena pesada de un tercer anticuerpo anti-IGF-1R. Además, las regiones marco pueden derivar de uno de los mismos anticuerpos anti-IGF-1R, de uno o más anticuerpos diferentes, tal como un anticuerpo humano, o de un anticuerpo humanizado. En un ejemplo de un anticuerpo quimérico, una parte de la cadena pesada y/o ligera es idéntica a, homóloga a o derivada de un anticuerpo de una determinada especie o perteneciente a una determinada clase o subclase de anticuerpo, mientras que el resto de la(s) cadena(s) es(son) idéntica(s) a, homóloga(s) a o derivada(s) de uno o varios anticuerpo(s) de otra especie, o perteneciente(s) a otra clase o subclase de anticuerpos. También se incluyen fragmentos de dichos anticuerpos que presentan la actividad biológica deseada (*es decir*, la capacidad de unirse específicamente a IGF-IR). Véase, *por ejemplo*, la patente de Estados Unidos N.º 4.816.567 y Morrison, 1985, Science 229:1202-07.

Un "anticuerpo neutralizante" o "un anticuerpo inhibidor" es un anticuerpo que inhibe la unión de IGF-1R a IGF-1 y/o IGF-2 cuando un exceso del anticuerpo anti-IGF-1R reduce la cantidad de IGF-1 y/o IGF-2 unida a IGF-1R en al menos aproximadamente un 20% usando el ensayo descrito en el Ejemplo 9. En diversas realizaciones, el anticuerpo reduce la cantidad de IGF-1 y/o IGF-2 unida a IGF-1R en al menos un 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99 % y 99,9%.

Un "anticuerpo activador" es un anticuerpo que activa el IGF-1R en al menos aproximadamente un 20% cuando se agrega a una célula, tejido u organismo que expresa IGF-1R, donde "100% de activación" es el nivel de activación alcanzado en condiciones fisiológicas por la misma cantidad molar de IGF-1 y/o IGF-2. En diversas realizaciones, el anticuerpo activa la actividad de IGF-1R en al menos un 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, un 750% o un 1000%.

Los expertos en la materia pueden preparar fácilmente fragmentos o análogos de anticuerpos siguiendo las enseñanzas de la presente memoria descriptiva y usando técnicas bien conocidas en la materia. Los extremos amino y carboxi preferidos de los fragmentos o análogos se producen cerca de los límites de los dominios funcionales. Los dominios estructurales y funcionales pueden identificarse mediante la comparación de los datos de la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos con las bases de datos de secuencias públicas o patentadas. Se pueden usar métodos de comparación informatizados para identificar motivos de secuencia o dominios de configuración de proteínas predichos que se produzcan en otras proteínas de estructura y/o función conocidas. Se conocen métodos para identificar secuencias de proteínas que se pliegan en una estructura tridimensional conocida. Véase, *por ejemplo*, Bowie et al., 1991, Science 253:164.

Un "anticuerpo injertado con CDR" es un anticuerpo que comprende una o más CDR derivadas de un anticuerpo de una especie o isotipo en particular y el marco de otro anticuerpo de la misma o diferente especie o isotipo.

Un "anticuerpo multiespecífico" es un anticuerpo que reconoce más de un epítipo en uno o más antígenos. Una subclase de este tipo de anticuerpo es un "anticuerpo biespecífico" que reconoce dos epítopos distintos en el mismo o en diferentes antígenos.

Una proteína de unión a antígeno "se une específicamente" a un antígeno (*por ejemplo*, IGF-1R humano) si se une al antígeno con una constante de disociación de 1 nanomolar o menos.

Un "dominio de unión a antígeno", "región de unión a antígeno", o "sitio de unión a antígeno" es una porción de una proteína de unión a antígeno que contiene restos de aminoácidos (u otros restos) que interactúan con un antígeno y contribuyen a la especificidad y afinidad de la proteína de unión a antígeno por el antígeno. Para un anticuerpo que se une específicamente a su antígeno, esto incluirá al menos parte de al menos uno de sus dominios CDR.

Un "epítipo" es la porción de una molécula que está unida por una proteína de unión a antígeno (*por ejemplo*, por un anticuerpo). Un epítipo puede comprender porciones no contiguas de la molécula (*por ejemplo*, en un polipéptido, los restos de aminoácidos que no son contiguos en la secuencia primaria del polipéptido pero que, en el contexto de la estructura terciaria y cuaternaria del polipéptido, están lo suficientemente cerca entre sí para unirse a una proteína de unión a antígeno).

El "porcentaje de identidad" de dos secuencias de polinucleótidos o de polipéptidos se determina comparando las secuencias usando el programa informático GAP (una parte del paquete GCG Wisconsin, versión 10.3 (Accelrys, San Diego, CA)) usando sus parámetros predeterminados.

Los términos "polinucleótido", "oligonucleótido" y "ácido nucleico" se usan indistintamente e incluyen moléculas de ADN (*por ejemplo*, ADNc o ADN genómico), moléculas de ARN (*por ejemplo*, ARNm), análogos del ADN o ARN generado usando análogos de nucleótidos (*por ejemplo*, ácidos nucleicos peptídicos y análogos de nucleótidos de origen no natural), e híbridos de los mismos. La molécula de ácido nucleico puede ser monocatenaria o bicatenaria.

Las moléculas de ácido nucleico pueden comprender un marco de lectura abierto contiguo que codifica un anticuerpo, o un fragmento, derivado, muteína o variante del mismo.

Dos polinucleótidos monocatenarios son "el complemento" entre sí si sus secuencias pueden alinearse en una orientación antiparalela de modo que cada nucleótido de un polinucleótido sea opuesto a su nucleótido complementario en el otro polinucleótido, sin la introducción de espacios, y sin nucleótidos no emparejados en el extremo 5' o en el extremo 3' de cualquiera de las secuencias. Un polinucleótido es "complementario" a otro polinucleótido si los dos polinucleótidos pueden hibridar entre sí en condiciones moderadamente rigurosas. Por lo tanto, un polinucleótido puede ser complementario a otro polinucleótido sin ser su complemento.

Un "vector" es un ácido nucleico que puede usarse para introducir otro ácido nucleico unido al mismo en una célula. Un "plásmido" es un tipo de vector, que se refiere a una molécula de ADN bicatenaria lineal o circular en la que se pueden ligar segmentos de ácidos nucleicos adicionales. Otro tipo de vector es un vector vírico (*por ejemplo*, retrovirus defectuosos para la replicación, adenovirus y virus adenoasociados), en donde se pueden introducir segmentos de ADN adicionales en el genoma vírico. Ciertos vectores son capaces de replicación autónoma en una célula hospedadora en la que se introducen (*por ejemplo*, vectores bacterianos que comprenden un origen bacteriano de replicación y vectores episómicos de mamíferos). Otros vectores (*por ejemplo*, vectores de mamíferos no episómicos) se integran en el genoma de una célula hospedadora tras la introducción en la célula hospedadora, y por lo tanto se replican junto con el genoma del hospedador. Un "vector de expresión" es un tipo de vector que puede dirigir la expresión de un polinucleótido seleccionado.

Una secuencia de nucleótidos está "operativamente unida" a una secuencia reguladora si la secuencia reguladora afecta a la expresión (*por ejemplo*, al nivel, al tiempo o a la ubicación de la expresión) de la secuencia de nucleótidos. Una "secuencia reguladora" es un ácido nucleico que afecta a la expresión (*por ejemplo*, al nivel, al tiempo o a la ubicación de la expresión) de un ácido nucleico al que está operativamente unido. La secuencia reguladora puede, *por ejemplo*, ejercer sus efectos directamente sobre el ácido nucleico regulado, o mediante la acción de una o más moléculas diferentes (*por ejemplo*, polipéptidos que se unen a la secuencia reguladora y/o al ácido nucleico). Ejemplos de secuencias reguladoras incluyen promotores, potenciadores y otros elementos de control de expresión (*por ejemplo*, señales de poliadenilación). Se describen ejemplos adicionales de secuencias reguladoras en, *por ejemplo*, Goeddel, 1990, "Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA y Baron et al., 1995, Nucleic Acids Res. 23:3605-06.

Una "célula hospedadora" es una célula que puede usarse para expresar un ácido nucleico, *por ejemplo*, un ácido nucleico. Una célula hospedadora puede ser un procarionta, *por ejemplo*, *E. coli*, o puede ser un eucariota, *por ejemplo*, un eucariota unicelular (*por ejemplo*, una levadura u otro hongo), una célula vegetal (*por ejemplo*, una célula vegetal de tabaco o tomate), una célula animal (*por ejemplo*, una célula humana, una célula de mono, una célula de hámster, una célula de rata, una célula de ratón o una célula de insecto) o un hibridoma. Los ejemplos de células hospedadoras incluyen la línea COS-7 de células de riñón de mono (ATCC CRL 1651) (véase Gluzman *et al.*, 1981, *Cell* 23:175), células L, células C127, células 3T3 (ATCC CCL 163), Células de ovario de hámster chino (CHO) o sus derivados, tales como Veggie CHO y líneas celulares relacionadas que crecen en medios libres de suero (véase Rasmussen et al., 1998, *Cytotechnology* 28:31) o la cepa de CHO DX-B11, que es deficiente en DHFR (véase Urlaub *et al.*, 1980, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-20), células HeLa, líneas celulares BHK (ATCC CRL 10), la línea celular CV1/EBNA derivada de la línea celular de riñón de mono verde africano CV1 (ATCC CCL 70) (véase McMahan *et al.*, 1991, *EMBO J.* 10:2821), células de riñón embrionario humano tales como 293, 293 EBNA o MSR 293, células epidérmicas A431 humanas, células Colo205 humanas, otras líneas celulares de primate transformadas, células diploides normales, cepas celulares derivadas de cultivo *in vitro* de tejido primario, explantes primarios, HL-60, U937, células HaK o Jurkat. Normalmente, una célula hospedadora es una célula cultivada que puede transformarse o transfectarse con un ácido nucleico que codifica un polipéptido, que luego puede expresarse en la célula hospedadora. La expresión "célula hospedadora recombinante" puede usarse para indicar una célula hospedadora que se ha transformado o transfectado con un ácido nucleico que se va a expresar. Una célula hospedadora también puede ser una célula que comprende el ácido nucleico, pero que no lo expresa a un nivel deseado a menos que se introduzca una secuencia reguladora en la célula hospedadora de manera que se una operativamente al ácido nucleico. Se entiende que la expresión célula hospedadora no solo se refiere a la célula objeto en particular, sino a la progenie o a la posible progenie de dicha célula. Debido a que se pueden producir ciertas modificaciones en generaciones sucesivas debido a, *por ejemplo*, mutación o influencia ambiental, dicha progenie puede, de hecho, no ser idéntica a la célula parental, pero aun así se incluyen dentro del alcance de la expresión como se usa en el presente documento.

IGF-1R

IGF-1R es un receptor transmembrana tirosina quinasa (Blume-Jensen et al., 2001, *Nature* 411:355-65). El IGF-1R humano se sintetiza como un polipéptido precursor de 1367 aminoácidos que incluye un péptido señal de 30 aminoácidos eliminado durante la translocación en el retículo endoplásmico (Swiss-Prot: P08069). El prorreceptor de IGF-1R está glicosilado y se escinde por una proteasa en las posiciones 708-711 (contando desde el primer aminoácido después de la secuencia del péptido señal) durante la maduración en el RE-golgi, lo que da como resultado la formación de una cadena α (1-707) y una cadena β (712-1337) que permanecen unidas por enlaces

disulfuro (Bhaumick et al., 1981, Proc Natl Acad Sci USA 78:4279-83, Chernausek et al., 1981, Biochemistry 20:7345-50, Jacobs et al., 1983, Proc Natl Acad Sci USA 80:1228-31, LeBon et al., 1986, J Biol Chem 261:7685-89, Elleman, et al., 2000, Biochem J 347:771-79). La forma predominante del IGF-1R (e INSR) que existe en la superficie de la célula es un dímero procesado y glicosilado ($\alpha\beta$)₂ proteolíticamente, unido covalentemente por uno o más enlaces disulfuro.

La porción extracelular del IGF-1R consiste en la cadena α y 191 aminoácidos de la cadena β (712-905). El receptor contiene una sola secuencia de extensión transmembrana (906-929) y un dominio citoplásmico de 408 restos que incluye una tirosina quinasa funcional (Rubin et al., 1983, Nature 305:438-440). El análisis de secuencia comparativo ha revelado que el IGF-1R se compone de 11 motivos estructurales distintos (revisado por Adams et al., 2000, Cell Mol Life Sci 57:1050-93, Marino-Buslje et al., 1998, FEBS Ltrs 441:331-36, Ward et al., 2001, BMC Bioinformatics 2:4). La mitad N-terminal del dominio extracelular contiene dos dominios homólogos denominados L1 (1-151) y L2 (299-461) (Ward et al., 2001, citado anteriormente) separados por una región rica en cisteína (CR) (152-298) que consta de varios módulos estructurales con enlaces disulfuro que se alinean con las unidades de repetición presentes en el receptor de TNF y en la laminina (Ward et al., 1995, Proteins 22:141-53). Se ha resuelto la estructura cristalina del dominio L1-CR-L2 (Garrett et al., 1998, Nature 394:395-99). Al dominio L2 le siguen tres dominios de fibronectina de tipo III (Marino-Buslje et al., 1998, citado anteriormente, Mulhern et al., 1998, Trends Biochem Sci 23:465-66, Ward et al., 1999, Growth Factors 16:315-22). El primer dominio FnIII (FnIII-1, 461-579) tiene una longitud de 118 aminoácidos. El segundo dominio FnIII (FnIII-2, 580-798) está interrumpido por una secuencia de inserción principal (ID) de aproximadamente 120 aminoácidos de longitud. El dominio ID incluye un sitio de escisión de la furina proteasa que separa las cadenas α y β del receptor maduro. El tercer dominio FnIII (FnIII-3) está ubicado completamente en la cadena β (799-901) que termina varios restos antes de la secuencia transmembrana. El dominio catalítico de la tirosina quinasa IGF-1R está ubicado entre las posiciones de aminoácidos 973-1229, y se ha resuelto su estructura (Favelyukis et al., 2001, Nature Structural Biol 8:1058-63, Pautsch et al., 2001, Structure 9:955-65). La quinasa está flanqueada por dos regiones reguladoras, la región yuxtamembrana (930-972) y una cola C-terminal de 108 aminoácidos (1220-1337) (Surmacz et al., 1995, Experimental Cell Res 218:370-80, Hongo et al., 1996, Oncogene 12:1231-38). Las dos regiones reguladoras contienen restos de tirosina que sirven como sitios de acoplamiento para las proteínas de transducción de señales cuando son fosforiladas por la tirosina quinasa IGF-1R activada (revisado por Baserga (ed.), 1998 The IGF-1 Receptor in Normal and Abnormal Growth, Hormones and Growth Factors in Development and Neoplasia, Wiley-Liss, Inc., Adams et al., 2000, Cell Mol Life Sci 57:1050-93).

La secuencia de aminoácidos de IGF-1R es aproximadamente un 70% idéntica al receptor de insulina (INSR; Swiss-Prot: P06213). La mayor homología entre los receptores se encuentra en el dominio de la tirosina quinasa (84%); la identidad más baja se encuentra en la región CR y el extremo C. El IGF-1R también está altamente relacionado (~55% idéntico) al receptor relacionado con la insulina (IRR; Swiss-Prot: P14616).

El IGF-1R humano puede activarse por los factores de crecimiento similares a la insulina, IGF-1 e IGF-2 e insulina (INS) (Hill et al., 1985, Pediatric Research 19:879-86). IGF-1 e IGF-2 son genes no alélicos codificados (Brissenden et al., 1984, Nature 310: 781-8, Bell et al., 1985, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 82: 6450-54) y ambos genes expresan proteínas alternativas relacionadas por empalme de ARN diferencial y procesamiento de proteínas. Las formas maduras más comunes y bien estudiadas de IGF-1 e IGF-2 tienen una longitud de 70 y 67 aminoácidos respectivamente (Jansen et al., 1983, Nature 306:609-11, Dull et al., 1984, Nature 310: 777-81). Estas proteínas (y sus isoformas) son idénticas en las posiciones 11/21 al péptido A de la insulina, e idénticas en las posiciones 12/30 con el péptido B de la insulina.

El IGF-1R se expresa en todos los tipos de células en el animal adulto normal, excepto en los hepatocitos del hígado y en las células B maduras. El plasma sanguíneo humano contiene altas concentraciones de IGF-1 e IGF-2 e IGF-1 puede detectarse en la mayoría de los tejidos. El receptor es un componente integral del mecanismo fisiológico que controla el tamaño y la homeostasis de los órganos. Sin pretender quedar ligado a una teoría particular, la "Hipótesis de la somatomedina" afirma que el crecimiento somático mediado por la hormona de crecimiento (GH) que se produce durante la infancia y la adolescencia depende de la forma endocrina de IGF-1 que se produce principalmente y es secretada por el hígado (Daughaday, 2000, Pediatric Nephrology 14: 537-40). La síntesis de IGF-1 hepático se estimula por la liberación de GH en la hipófisis en respuesta a la GHRH hipotalámica (hormona liberadora de GH). La concentración sérica de IGF-1 aumenta más de 100 veces entre los 5-15 años en los seres humanos. La biodisponibilidad de IGF-1 está regulada por la proteína 3 de unión a IGF (IGFBP3) con aproximadamente el 99% del factor de crecimiento compartimentado en el estado unido. La deficiencia primaria de IGF-1 que surge a partir de la delección parcial de genes, y la deficiencia secundaria de IGF-1 que resulta de defectos en la producción o señalización de GH no son letales (Woods, 1999, IGF Deficiency in Contemporary Endocrinology: The IGF System, R. a. R. Rosenfeld, C. Jr. Totowa, ed.s, Humana Press, NJ: 651-74). Los individuos afectados presentan retraso en el crecimiento al nacer, crecen lentamente y pueden enfrentar ciertas anomalías del SNC.

La señalización de IGF-1R promueve el crecimiento celular y la supervivencia a través de la activación dependiente de la proteína del adaptador IRS de la ruta PI3Quinasa/Akt. IGF-1R transmite una señal a sus sustratos principales, IRS-1 a través de IRS-4 y las proteínas Shc (Blakesley et al., 1999, IGF-1 receptor function: transducing the IGF-1 signal into intracellular events in The IGF System, R. G. a. R. Rosenfeld, Jr. C.T. Totowa, ed.s, Humana Press, NJ: 143-63). Esto da como resultado la activación de las vías de señalización Ras/Raf/MAP PI3Quinasa/Akt. Sin

embargo, la inducción de la supervivencia celular mediada por Akt a través de IRS es la respuesta de la ruta dominante en la estimulación con IGF de la mayoría de las células. Véase la figura 10.

Proteínas de unión a Antígeno

5 La proteína de unión a antígeno para el uso de la invención es un anticuerpo como se define en las reivindicaciones. En un aspecto, las proteínas de unión a antígeno puede(*por ejemplo*, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, derivados de anticuerpos, muteínas de anticuerpos y variantes de anticuerpos), como se reivindica o divulga en el presente documento se unen a IGF-1R, *por ejemplo*, IGF-1R humano.

10 Las proteínas de unión a antígeno como se reivindica o divulga en el presente documento incluyen proteínas de unión a antígeno que inhiben una actividad biológica de IGF-1R. Ejemplos de tales actividades biológicas incluyen unirse a una molécula de señalización (*por ejemplo*, IGF-1 y/o IGF-2), y transducir una señal en respuesta a la unión de una molécula de señalización.

15 Diferentes proteínas de unión a antígeno pueden unirse a diferentes dominios o epítopos de IGF-1R o actuar por diferentes mecanismos de acción. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, proteínas de unión a antígeno que interfieren con la unión de IGF-1 y/o IGF-2 a IGF-1R o que inhiben la transducción de señales. El sitio de acción puede ser, por ejemplo, intracelular (*por ejemplo*, interfiriendo con una cascada de señalización intracelular) o extracelular. Una proteína de unión a antígeno no necesita inhibir completamente una actividad inducida por IGF-1 y/o IGF-2 para encontrar su uso como se reivindica o se describe en el presente documento; más bien, las proteínas de unión a antígeno que reducen una actividad particular de IGF-1 y/o IGF-2 también se contemplan para su uso. (Las discusiones en el presente documento sobre mecanismos de acción particulares para las proteínas de unión a antígeno que se unen a IGF-1R en el tratamiento de enfermedades particulares son solo ilustrativas, y los métodos presentados en el presente documento no están asociados a las mismas).

20 Se ha observado que IGF-1 e IGF-2 muestran cada uno unión bifásica a IGF-1R. Se ha informado que la unión de alta afinidad tiene una K_D en el intervalo de 0,2 nM; la unión de alta afinidad, aproximadamente diez veces más alta. Por lo tanto, como se reivindica o divulga en el presente documento, se proporciona un inhibidor de IGF-1R que inhibe la unión tanto de alta como de baja afinidad de IGF-1 y/o IGF-2 a IGF-1R. Se ha sugerido que la unión de alta afinidad, en lugar de la unión de baja afinidad, de IGF-1 y/o IGF-2 a IGF-1R es necesaria para el cambio de conformación que activa la actividad tirosina quinasa de IGF-1R. Por lo tanto, en otra realización, el inhibidor de IGF-1R inhibe preferentemente la unión de alta afinidad de IGF-1 y/o IGF-2 a IGF-1R en comparación con la unión de baja afinidad.

35 Las proteínas de unión a antígeno como se reivindica o divulga en el presente documento comprenden una región variable de cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en L1 a L52 y/o una región variable de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en H1 a H52, y fragmentos, derivados, muteínas y variantes de las mismas (véanse las figuras 2 y 3). Dicha proteína de unión a antígeno se puede denotar usando la nomenclatura "LxHy", en donde "x" corresponde al número de la región variable de la cadena ligera e "y" corresponde al número de la región variable de la cadena pesada como están marcadas en las Figuras 2 y 3. Por ejemplo, L2H1 se refiere a una proteína de unión a antígeno con una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de L2 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de H1, como se muestra en las Figuras 2 y 3. Las Figuras 2 y 3 también indican la ubicación de las regiones CDR y marco de cada una de estas secuencias de dominio variable. Las regiones CDR de cada cadena ligera y pesada también se agrupan por tipo y por similitud de secuencia en las Figuras 4 a 9. Las proteínas de unión a antígeno como se reivindica o divulga en el presente documento incluyen, por ejemplo, proteínas de unión a antígeno que tienen una combinación de dominios variables de cadena ligera y cadena pesada seleccionados del grupo de combinaciones que consiste en L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51 y L52H52.

55 Las secuencias de nucleótidos de la Figura 1, o las secuencias de aminoácidos de las Figuras 2 a 9, pueden alterarse, por ejemplo, por mutagénesis aleatoria o por mutagénesis dirigida (*por ejemplo*, mutagénesis específica de sitio dirigida por oligonucleótidos) para crear un polinucleótido alterado que comprende una o más sustituciones, deleciones o inserciones de nucleótidos particulares en comparación con el polinucleótido no mutado. Ejemplos de técnicas para producir tales alteraciones se describen en Walder et al., 1986, Gene 42: 133; Bauer et al. 1985, Gene 37:73; Craik, BioTechniques, enero de 1985, 12-19; Smith et al., 1981, Genetic Engineering: Principles and Methods, Plenum Press; y las patentes de EE.UU. N.º 4.518.584 y 4.737.462. Estos y otros métodos se pueden usar para preparar, por ejemplo, derivados de anticuerpos anti-IGF-1R que tienen una propiedad deseada, por ejemplo, afinidad, avidéz o especificidad aumentadas para IGF-1R, actividad o estabilidad aumentadas *in vivo* o *in vitro*, o efectos secundarios *in vivo* reducidos en comparación con el anticuerpo sin derivatizar.

65 Otros derivados de anticuerpos anti-IGF-1R incluyen conjugados covalentes o agregados de anticuerpos anti-IGF-

1R, o fragmentos de los mismos, con otras proteínas o polipéptidos, tal como por la expresión de proteínas de fusión recombinantes que comprenden polipéptidos heterólogos fusionados al extremo N o C de un polipéptido de anticuerpo anti-IGF-1R. Por ejemplo, el péptido conjugado puede ser un polipéptido de señal heteróloga (o líder), *por ejemplo*, el líder del factor alfa de levadura, o un péptido tal como un epítipo marcador. Las proteínas de fusión que contienen proteínas de unión a antígeno pueden comprender péptidos añadidos para facilitar la purificación o identificación de la proteína de unión a antígeno (*por ejemplo*, poli-His). Una proteína de unión a antígeno también se puede unir al péptido FLAG Asp-Tyr-Lys-Asp-Asp-Asp-Lys (DYKDDDDK) (SEQ ID NO: 255) como se describe en Hopp et al., Bio/Technology 6:1204, 1988, y en la Patente de Estados Unidos 5.011.912. El péptido FLAG es altamente antigénico y proporciona un epítipo unido de manera reversible por un anticuerpo monoclonal específico (mAb), que permite un ensayo rápido y una purificación fácil de la proteína recombinante expresada. Los reactivos útiles para preparar proteínas de fusión en las que el péptido FLAG se fusiona con un polipéptido dado están disponibles comercialmente (Sigma, St. Louis, MO).

Los oligómeros que contienen una o más proteínas de unión a antígeno pueden emplearse como antagonistas de IGF-1R. Los oligómeros pueden estar en forma de dímeros, trímeros u oligómeros superiores unidos covalentemente o no covalentemente. Los oligómeros que comprenden dos o más proteínas de unión a antígeno se contemplan para su uso, siendo un ejemplo un homodímero. Otros oligómeros incluyen heterodímeros, homotrímeros, heterotrímeros, homotetrámeros, heterotetrámeros, etc.

Los oligómeros pueden comprender múltiples proteínas de unión a antígeno unidas mediante interacciones covalentes o no covalentes entre restos peptídicos fusionados con las proteínas de unión a antígeno. Dichos péptidos pueden ser enlazadores peptídicos (espaciadores), o péptidos que tienen la propiedad de promover la oligomerización. Las cremalleras de leucina y ciertos polipéptidos derivados de anticuerpos se encuentran entre los péptidos que pueden promover la oligomerización de proteínas de unión a antígeno adheridas a ellos, como se describe con mayor detalle a continuación.

Los oligómeros pueden comprender de dos a cuatro proteínas de unión a antígeno. Las proteínas de unión a antígeno del oligómero pueden estar en cualquier forma, tal como cualquiera de las formas descritas anteriormente, *por ejemplo*, variantes o fragmentos. Preferentemente, los oligómeros comprenden proteínas de unión a antígeno que tienen actividad de unión a IGF-1R.

Se puede preparar un oligómero usando polipéptidos derivados de inmunoglobulinas. La preparación de proteínas de fusión que comprenden ciertos polipéptidos heterólogos fusionados a diversas partes de polipéptidos derivados de anticuerpos (que incluyen el dominio Fc) se ha descrito, *por ejemplo*, por Ashkenazi et al., 1991, PNAS USA 88:10535; Byrn et al., 1990, Nature 344:677; y Hollenbaugh et al., 1992 "Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins", en *Current Protocols in Immunology*, Supl. 4, páginas 10.19.1 - 10.19.11.

Se puede crear un dímero que comprende dos proteínas de fusión fusionando un fragmento de unión a IGF-1R de un anticuerpo anti-IGF-1R a la región Fc de un anticuerpo. El dímero se puede producir, *por ejemplo*, insertando una fusión génica que codifica la proteína de fusión en un vector de expresión apropiado, expresando la fusión génica en las células hospedadoras transformadas con el vector de expresión recombinante, y permitiendo que la proteína de fusión expresada se junte de forma muy similar a las moléculas de anticuerpos, tras lo cual se forman enlaces disulfuro entre cadenas entre los restos Fc para producir el dímero.

El término "polipéptido de Fc" como se usa en el presente documento incluye formas nativas y muteínas de polipéptidos derivados de la región Fc de un anticuerpo. También se incluyen formas truncadas de tales polipéptidos que contienen la región bisagra que promueve la dimerización. Las proteínas de fusión que comprenden restos Fc (y oligómeros formados a partir de ellos) ofrecen la ventaja de una purificación fácil mediante cromatografía de afinidad sobre columnas de Proteína A o Proteína G.

Un polipéptido Fc adecuado, descrito en la solicitud PCT WO 93/10151, es un polipéptido monocatenario que se extiende desde la región bisagra N-terminal al extremo C nativo de la región Fc de un anticuerpo IgG1 humano. Otro polipéptido Fc útil es la muteína Fc descrita en la Patente de Estados Unidos 5.457.035 y en Baum et al., 1994, EMBO J. 13:3992-4001. La secuencia de aminoácidos de esta muteína es idéntica a la de la secuencia Fc nativa presentada en el documento WO 93/10151, excepto que el aminoácido 19 se cambió de Leu a Ala, el aminoácido 20 se cambió de Leu a Glu, y el aminoácido 22 ha sido cambiado de Gly a Ala. La muteína muestra una afinidad reducida por los receptores de Fc.

La porción variable de las cadenas pesada y/o ligera de un anticuerpo anti-IGF-1R puede sustituirse por la porción variable de una cadena pesada y/o ligera de un anticuerpo.

Como alternativa, el oligómero es una proteína de fusión que comprende múltiples proteínas de unión a antígeno, con o sin enlazadores peptídicos (péptidos espaciadores). Entre los enlazadores peptídicos adecuados están los descritos en las patentes de EE.UU. 4.751.180 y 4.935.233.

Otro método para preparar proteínas de unión al antígeno oligoméricas implica el uso de una cremallera de leucina.

Los dominios de cremallera de leucina son péptidos que promueven la oligomerización de las proteínas en las que se encuentran. Las cremalleras de leucina se identificaron originalmente en varias proteínas de unión al ADN (Landschulz et al., 1988, Science 240: 1759), y desde entonces se han encontrado en una variedad de proteínas diferentes. Entre las cremalleras de leucina conocidas se encuentran los péptidos de origen natural y derivados de los mismos que dimerizan o trimerizan. Ejemplos de dominios de cremallera de leucina adecuados para producir proteínas oligoméricas solubles se describen en la solicitud PCT WO 94/10308, y la cremallera de leucina derivada de la proteína D del surfactante de pulmón (SPD) se describe en Hoppe et al., 1994, FEBS Letters 344:191. El uso de una cremallera de leucina modificada que permite la trimerización estable de una proteína heteróloga fusionada a la misma se describe en Fanslow et al., 1994, Semin. Immunol. 6:267-78. En un enfoque, las proteínas de fusión recombinantes que comprenden un fragmento de anticuerpo anti-IGF-1R o derivado fusionado con un péptido de cremallera de leucina se expresan en células hospedadoras adecuadas, y los fragmentos o derivados de anticuerpo anti-IGF-1R oligoméricos solubles que se forman se recuperan del sobrenadante de cultivo.

En un aspecto, las proteínas de unión a antígeno como se reivindica o divulga en el presente documento interfieren con la unión de IGF-1 y/o IGF-2 a un IGF-1R. Dichas proteínas de unión a antígeno pueden prepararse contra IGF-1R, o un fragmento, variante o derivado del mismo, y se pueden analizar en ensayos convencionales para determinar la capacidad de interferir con la unión de IGF-1 y/o IGF-2 a IGF-1R. Ejemplos de ensayos adecuados son los ensayos que prueban las proteínas de unión a antígeno para determinar la capacidad de inhibir la unión de IGF-1 y/o IGF-2 a células que expresan IGF-1R, o que prueban las proteínas de unión a antígeno para determinar la capacidad de reducir una respuesta biológica o celular que se da como resultado de la unión de IGF-1 y/o IGF-2 a los receptores de IGF-1R de la superficie celular.

En otro aspecto, una proteína de unión a antígeno como se reivindica o se divulga en el presente documento, bloquea la unión de IGF-1 y/o IGF-2 a IGF-1R pero no bloquea significativamente la unión de insulina a receptor de insulina (INS-R). En una realización, la proteína de unión a antígeno no se une a INS-R. En otra realización, la proteína de unión a antígeno se une a INS-R con una afinidad tan baja que no bloquea efectivamente la unión de la insulina a INS-R. En otra realización, la proteína de unión a antígeno se une a INS-R, pero la INS-R unida a proteína de unión a antígeno aún puede unirse a insulina. En otra realización, la selectividad de la proteína de unión a antígeno para IGF-1R es al menos 50 veces mayor que su selectividad para el receptor de insulina. En otra realización, la selectividad de la proteína de unión al antígeno es más de 100 veces mayor que su selectividad para el receptor de insulina.

En otro aspecto, las proteínas de unión a antígeno como se reivindica o divulga en el presente documento demuestra selectividad de especies. En una realización, la proteína de unión al antígeno se une a uno o más IGF-1R de mamíferos, por ejemplo, a IGF-1R humano y uno o más IGF-1R de ratón, rata, cobaya, hámster, jerbo, gato, conejo, perro, cabra, oveja, vaca, caballo, camello y primate no humano. En otra realización, la proteína de unión al antígeno se une a uno o más IGF-1R de primates, por ejemplo, a IGF-1R humano y uno o más IGF-1R de cinomolgus, tití, rhesus y chimpancé. En otra realización, la proteína de unión a antígeno se une a IGF-1R humano, de cinomolgus, tití, rhesus o chimpancé. En otra realización, la proteína de unión a antígeno no se une a uno o más IGF-1R de ratón, rata, cobaya, hámster, jerbo, gato, conejo, perro, cabra, oveja, vaca, caballo, camello y primate no humano. En otra realización, la proteína de unión a antígeno no se une a una especie de mono del Nuevo Mundo, tal como un tití. En otra realización, la proteína de unión a antígeno no muestra unión específica a ninguna proteína de origen natural que no sea IGF-1R. En otra realización, la proteína de unión a antígeno no muestra unión específica a ninguna proteína de origen natural distinta de IGF-1R de mamífero. En otra realización, la proteína de unión a antígeno no muestra unión específica a ninguna proteína de origen natural distinta de IGF-1R de primate. En otra realización, la proteína de unión a antígeno no muestra unión específica a ninguna proteína de origen natural que no sea IGF-1R humano. En otra realización, la proteína de unión a antígeno se une específicamente a IGF-1R de ratón, rata, mono cynomolgus y humano. En otra realización, la proteína de unión a antígeno se une específicamente a IGF-1R de ratón, rata, mono cynomolgus y humano con una afinidad de unión similar. En otra realización, la proteína de unión a antígeno bloquea la unión de IGF-1 e IGF-2 humanos con IGF-1R de ratón, rata, mono cynomolgus y humano. En otra realización, la proteína de unión a antígeno bloquea la unión de IGF-1 e IGF-2 humanos con IGF-1R de ratón, rata, mono cynomolgus y humano con similar K_i . En otra realización, la proteína de unión a antígeno bloquea la unión de IGF-1 e IGF-2 humanos con IGF-1R de ratón, rata, mono cynomolgus y humano con una K_i de entre aproximadamente 0,57 y aproximadamente 0,61 nM.

Se puede determinar la selectividad de una proteína de unión a antígeno para un IGF-1R usando métodos bien conocidos en la técnica y siguiendo las enseñanzas de la memoria descriptiva. Por ejemplo, se puede determinar la selectividad usando Transferencia Western, FACS, ELISA o RIA.

En otro aspecto, un antígeno de unión a IGF-1R como se reivindica o divulga en el presente documento es una proteína de unión (por ejemplo, un anticuerpo anti-IGF-1R), que tiene una o más de las siguientes características: se une tanto a IGF-1R humano como murino, inhibe la unión tanto de IGF-1 como de IGF-2 a IGF-1R humano, inhibe la unión tanto de IGF-1 como de IGF-2 a IGF-1R murino, inhibe preferentemente la unión de alta afinidad de IGF-1 y/o de IGF-2 a IGF-1R, se une al dominio L2 de IGF-1R, causa relativamente poca regulación a la baja del IGF-1R expresado en la superficie celular después de 17 horas de exposición (en comparación a MAB391 (R&D systems, Minneapolis, MN); por ejemplo, la cantidad de IGF-1R se reduce en menos del 20%), causa un nivel de regulación

descendente del IGF-1R expresado en la superficie celular en células tumorales de xenoinjerto Colo-205 o MiaPaCa-2 en ratones como MAB391 después de cuatro semanas de dosis semanales de 200 microgramos.

- 5 Los fragmentos de unión a antígeno como se reivindica o divulga en el presente documento pueden producirse mediante técnicas convencionales. Ejemplos de tales fragmentos incluyen, aunque sin limitación, fragmentos Fab y F(ab')₂. También se contemplan los fragmentos y derivados de anticuerpos producidos por técnicas de ingeniería genética.
- 10 Las realizaciones adicionales incluyen anticuerpos quiméricos, *por ejemplo*, versiones humanizadas de anticuerpos monoclonales no humanos (por ejemplo, murinos). Dichos anticuerpos humanizados pueden prepararse mediante técnicas conocidas, y ofrecen la ventaja de una inmunogenicidad reducida cuando los anticuerpos se administran a seres humanos. En una realización, un anticuerpo monoclonal humanizado comprende el dominio variable de un anticuerpo murino (o todo o parte del sitio de unión a antígeno del mismo) y un dominio constante derivado de un anticuerpo humano.
- 15 Como alternativa, un fragmento de anticuerpo humanizado puede comprender el sitio de unión a antígeno de un anticuerpo monoclonal murino y un fragmento de dominio variable (que carece del sitio de unión a antígeno) derivado de un anticuerpo humano. Los procedimientos para la producción de anticuerpos monoclonales quiméricos y modificados genéticamente adicionalmente incluyen los descritos en Riechmann et al., 1988, Nature 332:323, Liu et al., 1987, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 84:3439, Larrick et al., 1989, Bio/Technology 7:934 y Winter et al., 1993, TIPS 20 14:139. En una realización, un anticuerpo quimérico es un anticuerpo injertado con CDR. Las técnicas para humanizar anticuerpos se analizan en, *por ejemplo*, la solicitud de patente de Estados Unidos. N.º 10/194.975 (publicada el 27 de febrero de 2003), las patentes de Estados Unidos con números 5.869.619, 5.225.539, 5.821.337, 5.859.205, Padlan et al., 1995, FASEB J. 9:133-39, y Tamura et al., 2000, J. Immunol. 164:1432-41.
- 25 Se han desarrollado procedimientos para generar anticuerpos humanos o parcialmente humanos en animales no humanos. Por ejemplo, se han preparado ratones en los que se han inactivado uno o más genes de inmunoglobulina endógenos por diversos medios. Se han introducido genes de inmunoglobulinas humanas en los ratones para reemplazar los genes de ratón inactivados. Los anticuerpos producidos en el animal incorporan cadenas polipeptídicas de inmunoglobulinas humanas codificadas por el material genético humano introducido en el animal.
- 30 En una realización, un animal no humano, tal como un ratón transgénico, se inmuniza con un polipéptido IGF-1R, de manera que se generan en el animal los anticuerpos dirigidos contra el polipéptido IGF-1R. Un ejemplo de un inmunógeno adecuado es un IGF-1R humano soluble, tal como un polipéptido que comprende el dominio extracelular de la proteína de la Figura 10, u otro fragmento inmunogénico de la proteína de la Figura 10. Ejemplos de técnicas para la producción y uso de animales transgénicos para la producción de anticuerpos humanos o
- 35 parcialmente humanos se describen en las patentes de EE.UU. 5.814.318, 5.569.825 y 5.545.806, Davis et al., 2003, Production of human antibodies from transgenic mice in Lo, ed. Antibody Engineering: Methods and Protocols, Humana Press, NJ:191-200, Kellermann et al., 2002, Curr Opin Biotechnol. 13:593-97, Russel et al., 2000, Infect Immun. 68:1820-26, Gallo et al., 2000, Eur J Immun. 30:534-40, Davis et al., 1999, Cancer Metastasis Rev. 18:421-25, Green, 1999, J Immunol Methods. 231:11-23, Jakobovits, 1998, Advanced Drug Delivery Reviews 31:33-42,
- 40 Green et al., 1998, J Exp Med. 188:483-95, Jakobovits A, 1998, Exp. Opin. Invest. Drugs. 7:607-14, Tsuda et al., 1997, Genomics. 42:413-21, Mendez et al., 1997, Nat Genet. 15:146-56, Jakobovits, 1994, Curr Biol. 4:761-63, Arbones et al., 1994, Immunity. 1:247-60, Green et al., 1994, Nat Genet. 7:13-21, Jakobovits et al., 1993, Nature. 362:255-58, Jakobovits et al., 1993, Proc Natl Acad Sci U S A. 90:2551-55. Chen, J., M. Trounstein, F. W. Alt, F. Young, C. Kurahara, J. Loring, D. Huszar. "Immunoglobulin gene rearrangement in B cell deficient mice generated by targeted deletion of the JH locus." International Immunology 5 (1993): 647-656, Choi et al., 1993, Nature Genetics 4: 45 117-23, Fishwild et al., 1996, Nature Biotechnology 14: 845-51, Harding et al., 1995, Annals of the New York Academy of Sciences, Lonberg et al., 1994, Nature 368: 856-59, Lonberg, 1994, Transgenic Approaches to Human Monoclonal Antibodies in Handbook of Experimental Pharmacology 113: 49-101, Lonberg et al., 1995, Internal Review of Immunology 13: 65-93, Neuberger, 1996, Nature Biotechnology 14: 826, Taylor et al., 1992, Nucleic Acids Research 20: 6287-95, Taylor et al., 1994, International Immunology 6: 579-91, Tomizuka et al., 1997, Nature Genetics 16: 133-43, Tomizuka et al., 2000, Proceedings of the National Academy of Sciences USA 97: 722-27, Tuaille et al., 1993, Proceedings of the National Academy of Sciences USA 90: 3720-24, and Tuaille et al., 1994, Journal of Immunology 152: 2912-20.
- 50 En otro aspecto, como se reivindica o divulga en el presente documento, se proporcionan anticuerpos monoclonales que se unen a IGF-1R. Los anticuerpos monoclonales pueden fabricarse utilizando cualquier técnica conocida en la materia, *por ejemplo*, inmortalizando células de bazo extraídas del animal transgénico después de completar el programa de inmunización. Las células del bazo pueden inmortalizarse utilizando cualquier técnica conocida en la materia, *por ejemplo*, fusionándolas con células de mieloma para producir hibridomas. Las células de mieloma para su uso en procedimientos de fusión que producen hibridomas preferentemente no producen anticuerpos, tienen una alta eficiencia de fusión y deficiencias enzimáticas que las hacen incapaces de crecer en ciertos medios selectivos que apoyan el crecimiento de solo las células fusionadas deseadas (hibridomas). Ejemplos de líneas celulares adecuadas para su uso en fusiones de ratón incluyen Sp-20, P3-X63/Ag8, P3-X63-Ag8.653, NS1/1.Ag 41, Sp210-Ag14, FO, NSO/U, MPC-11, MPC11-X45-GTG 1.7 y S194/5XX0 Bul; ejemplos de líneas celulares usadas en fusiones de rata incluyen R210.RCY3, Y3-Ag 1.2.3, IR983F y 4B210. Otras líneas celulares útiles para fusiones celulares son U-266, GM1500-GRG2, LICR-LON-HMy2 y UC729-6.
- 65

- 5 En una realización, se produce una línea celular de hibridoma inmunizando un animal (por ejemplo, un animal transgénico que tiene secuencias de inmunoglobulinas humanas) con un inmunógeno de IGF-1R; recogiendo células de bazo del animal inmunizado; fusionando las células de bazo cosechadas con una línea celular de mieloma, generando, de este modo, células de hibridoma; estableciendo líneas celulares de hibridoma a partir de las células de hibridoma, e identificando una línea celular de hibridoma que produce un anticuerpo que se une a un polipéptido IGF-1R. Dichas líneas celulares de hibridoma, y los anticuerpos monoclonales anti-IGF-1R producidos por ellas, están abarcados por la presente divulgación.
- 10 Los anticuerpos monoclonales secretados por una línea celular de hibridoma pueden purificarse utilizando cualquier técnica conocida en la materia. Los hibridomas o mAb pueden analizarse adicionalmente para identificar mAb con propiedades particulares, tales como la capacidad de bloquear una actividad inducida por IGF-1 y/o IGF-2. Ejemplos de tales análisis se proporcionan en los ejemplos a continuación.
- 15 La evolución molecular de las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) en el centro del sitio de unión del anticuerpo también se ha utilizado para aislar anticuerpos con mayor afinidad, por ejemplo, anticuerpos que tienen mayor afinidad por c-erbB-2, como se describe en Schier et al., 1996, J. Mol. Biol. 263:551. Por consiguiente, tales técnicas son útiles en la preparación de anticuerpos para IGF-1R.
- 20 Las proteínas de unión a antígeno dirigidas contra un IGF-1R pueden usarse, por ejemplo, en ensayos para detectar la presencia de polipéptidos IGF-1R, ya sea *in vitro* o *in vivo*. Las proteínas de unión a antígeno también pueden emplearse en la purificación de proteínas IGF-1R mediante cromatografía de inmunoafinidad. Las proteínas de unión a antígeno que adicionalmente pueden bloquear la unión de IGF-1 y/o IGF-2 a IGF-1R pueden usarse para inhibir una actividad biológica que resulta de dicha unión. Las proteínas de unión a antígeno bloqueantes se pueden usar en los métodos como se reivindica o divulga en el presente documento. Tales proteínas de unión a antígeno que funcionan como antagonistas de IGF-1 y/o IGF-2 pueden emplearse en el tratamiento de cualquier afección inducida por IGF-1 y/o IGF-2, incluyendo, pero sin limitación, cáncer. En una realización, se emplea un anticuerpo monoclonal anti-IGF-1R humano generado por procedimientos que implican la inmunización de ratones transgénicos para tratar tales afecciones.
- 25 30 Las proteínas de unión a antígeno pueden emplearse en un procedimiento *in vitro*, o administrarse *in vivo* para inhibir una actividad biológica inducida por IGF-1 y/o IGF-2. De este modo, se pueden tratar los trastornos causados o exacerbados (directa o indirectamente) por la interacción de IGF-1 y/o IGF-2 con IGF-1R de la superficie celular, cuyos ejemplos se proporcionan anteriormente. En una realización, la presente divulgación proporciona un método terapéutico que comprende la administración *in vivo* de una proteína de unión a antígeno bloqueante de IGF-1 y/o IGF-2 a un mamífero que lo necesite en una cantidad eficaz para reducir una actividad biológica inducida por IGF-1 y/o IGF-2.
- 35 40 Las proteínas de unión a antígeno como se reivindica o divulga incluyen anticuerpos monoclonales parcialmente humanos y completamente humanos que inhiben una actividad biológica de IGF-1 y también inhiben una actividad biológica de IGF-2. Una realización se dirige a un anticuerpo monoclonal humano que bloquea al menos parcialmente la unión de IGF-1 y de IGF-2 a una célula que expresa IGF-1R humano. En una realización, los anticuerpos se generan inmunizando un ratón transgénico con un inmunógeno de IGF-1R. En otra realización, el inmunógeno es un polipéptido IGF-1R humano (por ejemplo, un fragmento soluble que comprende todo o parte del dominio extracelular de IGF-1R). También se proporcionan en el presente documento, las líneas celulares de hibridoma derivadas de tales ratones inmunizados, en donde el hibridoma secreta un anticuerpo monoclonal que se une a IGF-1R.
- 45 50 Aunque los anticuerpos humanos, parcialmente humanos o humanizados serán adecuados para muchas aplicaciones, particularmente aquellas que involucran la administración del anticuerpo a un sujeto humano, para ciertas aplicaciones serán adecuados otros tipos de proteínas de unión a antígeno. Los anticuerpo no humanos pueden ser, por ejemplo, derivados de cualquier animal productor de anticuerpos, tal como ratón, rata, conejo, cabra, burro o primate no humano (tal como mono (*por ejemplo*, cynomolgus o rhesus) o simio (*por ejemplo*, chimpancé)). Los anticuerpo no humanos se pueden usar, por ejemplo, en aplicaciones *in vitro* y basadas en cultivos celulares, o cualquier otra aplicación en donde no se produzca, sea insignificante, se pueda prevenir, no sea una preocupación o se desee una respuesta inmunitaria al anticuerpo como se reivindica o divulga en el presente documento. En una realización, se administra un anticuerpo no humano a un sujeto no humano. En otra realización, el anticuerpo no humano no provoca una respuesta inmunitaria en el sujeto no humano. En otra realización, el anticuerpo no humano es de la misma especie que el sujeto no humano, *por ejemplo*, se administra un anticuerpo de ratón a un ratón. Un anticuerpo de una especie particular se puede producir, por ejemplo, inmunizando a un animal de esa especie con el inmunógeno deseado (*por ejemplo*, un polipéptido IGF-1R soluble) o usando un sistema artificial para generar anticuerpos de esa especie (por ejemplo, un sistema de presentación en fagos o bacterias para generar anticuerpos de una especie en particular) o convirtiendo un anticuerpo de una especie en un anticuerpo de otra especie reemplazando, por ejemplo, la región constante del anticuerpo con una región constante de la otra especie, o reemplazando uno o más restos de aminoácidos del anticuerpo para que se asemeje más a la secuencia de un anticuerpo de la otra especie. En una realización, el anticuerpo es un anticuerpo quimérico que comprende secuencias de aminoácidos derivadas de anticuerpos de dos o más especies diferentes.
- 55 60 65

Las proteínas de unión a antígeno pueden prepararse por cualquiera de una serie de técnicas convencionales. Por ejemplo, pueden purificarse a partir de células que los expresan naturalmente (por ejemplo, un anticuerpo puede purificarse a partir de un hibridoma que lo produce), o producirse en sistemas de expresión recombinante, utilizando cualquier técnica conocida en la materia. Véase, por ejemplo, *Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses*, Kennet et al. (eds.), Plenum Press, Nueva York (1980); y *Antibodies: A Laboratory Manual*, Harlow y Land (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, (1988).

Cualquier sistema de expresión conocido en la técnica se puede usar para preparar los polipéptidos recombinantes. En general, las células hospedadoras se transforman con un vector de expresión recombinante que comprende ADN que codifica un polipéptido deseado. Entre las células hospedadoras que pueden emplearse se encuentran procariotas, levaduras o células eucariotas superiores. Los procariotas incluyen organismos gram negativos o gram positivos, por ejemplo, *E. coli* o bacilos. Las células eucariotas superiores incluyen células de insecto y líneas celulares establecidas de origen mamífero. Ejemplos de células hospedadoras de mamífero adecuadas incluyen la línea COS-7 de células de riñón de mono (ATCC CRL 1651) (Gluzman et al., 1981, Cell 23:175), células L, células 293, células C127, células 3T3 (ATCC CCL 163), células de ovario de hámster chino CHO, células HeLa, las líneas celulares BHK (ATCC CRL 10) y la línea celular CV1/EBNA derivada de la línea celular de riñón de mono verde africano CV1 (ATCC CCL 70) (véase McMahan *et al.*, 1991, EMBO J. 10: 2821. Los vectores de clonación y expresión apropiados para su uso con hospedadores celulares bacterianos, fúngicos, de levadura y de mamíferos se describen por Pouwels et al. (*Cloning Vectors: A Laboratory Manual*, Elsevier, Nueva York, 1985).

Las células transformadas pueden cultivarse en condiciones que promueven la expresión del polipéptido, y el polipéptido puede recuperarse mediante procedimientos convencionales de purificación de proteínas. Uno de tales procedimientos de purificación incluye el uso de cromatografía de afinidad, *por ejemplo*, sobre una matriz que tiene todo o una porción (*por ejemplo*, el dominio extracelular) de IGF-1R unido a la misma. Los polipéptidos contemplados para su uso en el presente documento incluyen polipéptidos de anticuerpo anti-IGF-1R de mamífero recombinante sustancialmente homogéneos sustancialmente exentos de materiales endógenos contaminantes.

Las proteínas de unión a antígeno pueden prepararse y analizarse para las propiedades deseadas, por cualquiera de una serie de técnicas conocidas. Algunas de las técnicas implican el aislamiento de un ácido nucleico que codifica una cadena polipeptídica (o parte de la misma) de una proteína de unión a antígeno de interés (*por ejemplo*, un anticuerpo anti-IGF-1R), y la manipulación del ácido nucleico mediante tecnología de ADN recombinante. El ácido nucleico puede fusionarse con otro ácido nucleico de interés, o alterarse (por ejemplo, mediante mutagénesis u otras técnicas convencionales) para agregar, eliminar o sustituir uno o más restos de aminoácidos, por ejemplo.

En un aspecto, como se reivindica o divulga en el presente documento, se proporcionan los fragmentos de unión a antígeno de un anticuerpo anti-IGF-1R. Dichos fragmentos pueden consistir completamente en secuencias derivadas de anticuerpos o pueden comprender secuencias adicionales. Los ejemplos de fragmentos de unión a antígeno incluyen fragmentos Fab, F(ab')₂, anticuerpos monocatenarios, diacuerpos, triacuerpos, tetra cuerpos y anticuerpos de dominio. Se proporcionan otros ejemplos en Lunde et al., 2002, *Biochem. Soc. Trans.* 30:500-06.

Los anticuerpos monocatenarios pueden formarse uniendo fragmentos de dominio variable de cadena pesada y ligera (región Fv) a través de un puente de aminoácidos (enlazador peptídico corto), dando como resultado una cadena polipeptídica única. Dichos Fv monocatenarios (scFv) se han preparado fusionando el ADN que codifica un enlazador peptídico entre los ADN que codifican los dos polipéptidos de dominio variable (V_L y V_H). Los polipéptidos resultantes pueden plegarse sobre sí mismos para formar monómeros de unión a antígeno, o pueden formar multímeros (por ejemplo, dímeros, trímeros y tetrámeros), dependiendo de la longitud de un enlazador flexible entre los dos dominios variables (Kortt et al., 1997, *Prot. Eng.* 10:423; Kortt et al., 2001, *Biomol. Eng.* 18:95-108). Al combinar diferentes polipéptidos que comprenden V_L y V_H, se pueden formar scFv multiméricos que se unen a diferentes epítomos (Kriangkum et al., 2001, *Biomol. Eng.* 18:31-40). Las técnicas desarrolladas para la producción de anticuerpos monocatenarios incluyen las descritas en la Patente de Estados Unidos No. 4.946.778; Bird, 1988, *Science* 242:423; Huston et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879; Ward et al., 1989, *Nature* 334:544; de Graaf et al., 2002, *Methods Mol Biol.* 178:379-87. Los anticuerpos monocatenarios derivados de los anticuerpos proporcionados en el presente documento incluyen, aunque sin limitación, scFv que comprenden las combinaciones de dominios variables L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51 y L52H52).

Las proteínas de unión a antígeno (por ejemplo, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos y derivados de anticuerpos) como se reivindica o divulga en el presente documento, pueden comprender cualquier región constante conocida en la técnica. La región constante de cadena ligera puede ser, por ejemplo, una región constante de la cadena ligera de tipo kappa o lambda, *por ejemplo*, una región constante de cadena ligera de tipo kappa o lambda humana. La región constante de cadena pesada puede ser, por ejemplo, regiones constantes de cadena pesada de tipo alfa, delta, épsilon, gamma o mu, por ejemplo, una región constante de cadena pesada de tipo alfa, delta, épsilon, gamma o mu, humana. En una realización, la región constante de la cadena ligera o pesada es un fragmento, derivado,

variante o mutéina de una región constante de origen natural.

Se conocen técnicas para derivar un anticuerpo de una subclase o isotipo diferente de un anticuerpo de interés, es decir, el cambio de subclase. Por lo tanto, los anticuerpos IgG pueden derivar de un anticuerpo IgM, por ejemplo, y viceversa. Tales técnicas permiten la preparación de nuevos anticuerpos que poseen las propiedades de unión a antígeno de un anticuerpo dado (el anticuerpo original), pero también muestran propiedades biológicas asociadas con un isotipo o subclase de anticuerpo diferente de la del anticuerpo original. Se pueden emplear técnicas de ADN recombinante. El ADN clonado que codifica polipéptidos de anticuerpos particulares puede emplearse en tales procedimientos, por ejemplo, el ADN que codifica el dominio constante de un anticuerpo del isotipo deseado. Véase también Lantto et al., 2002, Methods Mol. Bio1.178:303-16.

En una realización, una proteína de unión a antígeno como se reivindica o divulga en el presente documento comprende el dominio de cadena pesada de IgG1 de la Figura 13 o un fragmento del dominio de cadena pesada de IgG1 de la Figura 13. En otra realización, una proteína de unión a antígeno como se reivindica o divulga en el presente documento comprende la región de cadena constante de cadena ligera kappa de la Figura 13 o un fragmento de la región constante de cadena ligera kappa de la Figura 13. En otra realización, una proteína de unión a antígeno como se reivindica o divulga en el presente documento comprende tanto el dominio de cadena pesada de IgG1, o un fragmento del mismo, de la Figura 13 como el dominio de cadena ligera kappa, o un fragmento del mismo, de la Figura 13.

Por consiguiente, las proteínas de unión a antígeno como se reivindica o divulga en el presente documento incluyen aquellas que comprenden, por ejemplo, las combinaciones de dominios variables L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51 y L52H52, que tienen un isotipo deseado (por ejemplo, IgA, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgE e IgD) así como fragmentos Fab o F(ab)₂ de los mismos. Por otra parte, si se desea una IgG4, también se puede desear introducir una mutación puntual (CPSCP -> CPPCP) en la región bisagra como se describe en Bloom et al., 1997, Protein Science 6: 407) para aliviar una tendencia a formar enlaces disulfuro dentro de la cadena H que pueden conducir a la heterogeneidad en los anticuerpos IgG4.

Por otra parte, también se conocen técnicas para derivar proteínas de unión a antígeno que tienen propiedades diferentes (es decir, afinidades variables para el antígeno al que se unen). Una de estas técnicas, denominada intercambio de cadenas, consiste en mostrar repertorios de genes de dominios variables de inmunoglobulinas en la superficie del bacteriófago filamentosos, a menudo denominada visualización en fagos. El intercambio de cadenas se ha utilizado para preparar anticuerpos de alta afinidad contra el hapteno 2-feniloxazol-5-ona, como lo describen Marks et al., 1992, BioTechnology, 10:779.

En realizaciones particulares, las proteínas de unión a antígeno reivindicadas o divulgadas en el presente documento tienen una afinidad de unión (K_a) por IGF-1R de al menos 10^6 , medida como se describe en los Ejemplos. En otras realizaciones, las proteínas de unión a antígeno muestran una K_a de al menos 10^7 , al menos 10^8 , al menos 10^9 o al menos 10^{10} .

Una proteína de unión a antígeno como se reivindica o se describe en el presente documento que tiene una tasa de disociación baja de IGF-1R. En una realización, la proteína de unión a antígeno tiene una K_{off} de $1 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$ o menor. En otra realización, la K_{off} es $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ o menor. En otra realización, la K_{off} es sustancialmente la misma que la de un anticuerpo que tiene una combinación de secuencias de dominio variable de cadena ligera y cadena pesada seleccionadas del grupo de combinaciones que consiste en L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51 y L52H52. En otra realización, la proteína de unión a antígeno se une a IGF-1R con sustancialmente la misma K_{off} que un anticuerpo que comprende una o más CDR de un anticuerpo que tiene una combinación de secuencias de dominio variable de cadena ligera y cadena pesada seleccionadas del grupo de combinaciones que consiste en L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51 y L52H52. En otra realización, la proteína de unión a antígeno se une a IGF-1R con sustancialmente la misma K_{off} que un anticuerpo que comprende una de las secuencias de aminoácidos ilustradas en las Figuras 2 a 9. En otra realización, la proteína de unión a antígeno se une a IGF-1R con sustancialmente la misma K_{off} que un anticuerpo que comprende una o más CDR de un anticuerpo que comprende una de las secuencias de aminoácidos ilustradas en las Figuras 2 a 9.

En otro aspecto, la proteína de unión a antígeno como se reivindica o divulga en el presente documento se une al

- dominio L2 de IGF-1R humano. Las proteínas de unión a antígeno que se unen al dominio L2 se pueden preparar usando cualquier técnica conocida en la materia. Por ejemplo, tales proteínas de unión a antígeno pueden aislarse utilizando el polipéptido IGF-1R de longitud completa (por ejemplo, en una preparación unida a membrana), un fragmento de dominio extracelular soluble de IGF-1R (cuyo ejemplo se proporciona en el Ejemplo 1), o un fragmento más pequeño del dominio extracelular de IGF-1R que comprende o consiste en el dominio L2 (cuyos ejemplos se proporcionan en el Ejemplo 10). Las proteínas de unión a antígeno así aisladas se pueden analizar para determinar su especificidad de unión usando cualquier método conocido en la técnica (cuyo ejemplo se proporciona en el Ejemplo 10).
- En otro aspecto, una proteína de unión a antígeno como se reivindica o divulga en el presente documento se une a IGF-1R humano expresado en la superficie de una célula y, cuando está unido, inhibe la actividad de señalización de IGF-1R en la célula sin causar una reducción significativa en la cantidad de IGF-1R en la superficie de la célula. Se puede usar cualquier método para determinar o estimar la cantidad de IGF-1R en la superficie y/o en el interior de la célula. En una realización, una proteína de unión a antígeno como se reivindica o divulga en el presente documento se une al dominio L2 de IGF-1R humano expresado en la superficie de una célula y, cuando está unido, inhibe la actividad de señalización de IGF-1R en la célula sin aumentar significativamente la tasa de internalización del IGF-1R desde la superficie de la célula. En otras realizaciones, la unión de la proteína de unión a antígeno a la célula que expresa IGF-1R hace que se internalice menos de aproximadamente el 75%, 50%, 40%, 30%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1% o 0,1% del IGF-1R de la superficie celular. En otro aspecto, la unión de la proteína de unión a antígeno a la célula que expresa IGF-1R causa una reducción gradual en la cantidad de IGF-1R en la superficie celular, de modo que, en unas pocas horas de contacto de la célula con la proteína de unión a antígeno, se detecta poca o ninguna disminución de IGF-1R de la superficie celular, pero, después de varios días o semanas de exposición de la célula a la proteína de unión al antígeno, se detecta una disminución marcada de IGF-1R de la superficie celular.
- En otro aspecto, una proteína de unión a antígeno como se reivindica o divulga en el presente documento tiene una semivida de al menos un día *in vitro* o *in vivo* (por ejemplo, cuando se administra a un sujeto humano). En una realización, la proteína de unión a antígeno tiene una semivida de al menos tres días. En otra realización, la proteína de unión a antígeno tiene una semivida de cuatro días o más. En otra realización, la proteína de unión a antígeno tiene una semivida de ocho días o más. En otra realización, la proteína de unión a antígeno se derivatiza o modifica de tal manera que tiene una semivida más larga en comparación con la proteína de unión a antígeno no modificada o no derivatizada. En otra realización, la proteína de unión a antígeno contiene una o más mutaciones puntuales para aumentar la semivida en suero, tal como se describe en el documento WO 00/09560, publicado el 24 de febrero de 2000.
- La presente divulgación proporciona además proteínas de unión a antígeno multiespecíficas, por ejemplo, proteína de unión a antígeno biespecífica, por ejemplo, proteína de unión a antígeno que se une a dos epítomos diferentes de IGF-1R, o a un epítomo de IGF-1R y a un epítomo de otra molécula, a través de dos sitios o regiones de unión a antígeno diferentes. Por otra parte, la proteína de unión a antígeno biespecífica como se divulga en el presente documento puede comprender un sitio de unión a IGF-1R de uno de los anticuerpos descritos en el presente documento y una segunda región de unión a IGF-1R de otro de los anticuerpos descritos en el presente documento. Como alternativa, una proteína de unión a antígeno biespecífica puede comprender un sitio de unión a antígeno de uno de los anticuerpos descritos en el presente documento y un segundo sitio de unión a antígeno de otro anticuerpo IGF-1R que se conoce en la técnica, o de un anticuerpo que se prepara por métodos conocidos o por los métodos descritos en el presente documento.
- Se conocen en la técnica numerosos métodos de preparación de anticuerpos biespecíficos y se analizan en la solicitud de patente de Estados Unidos 09/839.632, publicada el 20 de abril de 2001. Tales métodos incluyen el uso de hibridomas híbridos como los descritos por Milstein et al., 1983, Nature 305: 537, y otros (Patente de Estados Unidos 4.474.893, Patente de Estados Unidos 6.106.833) y el acoplamiento químico de fragmentos de anticuerpos (Brennan et al., 1985, Science 229:81; Glennie et al., 1987, J. Immunol. 139:2367; Patente de Estados Unidos 6.010.902). Por otra parte, los anticuerpos biespecíficos pueden producirse a través de medios recombinantes, por ejemplo, utilizando restos de cremallera de leucina (*es decir*, de las proteínas Fos y Jun, que preferentemente forman heterodímeros; Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148: 1547) u otras estructuras de dominio interactivo de bloqueo y clave como se describe en la patente de EE.UU. 5.582.996. Técnicas adicionales útiles incluyen las descritas en Kortt et al., 1997, citado anteriormente; Patente de Estados Unidos 5.959.083; y la Patente de EE.UU. 5.807.706.
- En otro aspecto, la proteína de unión a antígeno de la presente divulgación comprende un derivado de un anticuerpo. El anticuerpo derivatizado puede comprender cualquier molécula o sustancia que imparta una propiedad deseada al anticuerpo, tal como un aumento de la semivida en un uso particular. El anticuerpo derivatizado puede comprender, por ejemplo, un resto detectable (o marcado) (por ejemplo, una molécula radioactiva, colorimétrica, antigénica o enzimática, una perla detectable (como una perla magnética o electrodensa (por ejemplo, oro)), o una molécula que se une a otra molécula (por ejemplo, biotina o estreptavidina), un resto terapéutico o de diagnóstico (por ejemplo, un resto radioactivo, citotóxico o farmacéuticamente activo), o una molécula que aumenta la idoneidad del anticuerpo para un uso particular (por ejemplo, la administración a un sujeto, como un sujeto humano, u otros usos *in vivo* o *in vitro*)). Los ejemplos de moléculas que pueden usarse para derivatizar un anticuerpo incluyen

albúmina (*por ejemplo*, albúmina de suero humano) y polietilenglicol (PEG). Los derivados de anticuerpos unidos a albúmina y PEGilados se pueden preparar usando técnicas bien conocidas en la materia. En una realización, el anticuerpo está conjugado o unido de otro modo a transtiretina (TTR) o una variante de TTR. La TTR o variante de TTR se puede modificar químicamente con, por ejemplo, un producto químico seleccionado del grupo que consiste en dextrano, poli(n-vinil pirrolidona), polietilenglicoles, homopolímeros de propilenglicol, copolímeros de óxido de polipropileno/óxido de etileno, polioles polioxiethylados y alcoholes de polivinilo. Solicitud de Patente de EE.UU. N. ° 20030195154.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos de análisis de una molécula que se une a IGF-1R utilizando las proteínas de unión a antígeno. Se puede utilizar cualquier técnica de análisis adecuada. En una realización, una molécula de IGF-1R, o un fragmento de la misma a la que se une una proteína de unión a antígeno de la presente divulgación, se pone en contacto con la proteína de unión a antígeno y con otra molécula, en donde la otra molécula se une a IGF-1R si reduce la unión de la proteína de unión a antígeno a IGF-1R. La unión de la proteína de unión a antígeno se puede detectar utilizando cualquier método adecuado, *por ejemplo*, un ensayo ELISA. La detección de la unión de la proteína de unión a antígeno a IGF-1R se puede simplificar marcando de manera detectable la proteína de unión a antígeno, como se ha analizado anteriormente. En otra realización, la molécula de unión a IGF-1R se analiza adicionalmente para determinar si inhibe la señalización mediada por IGF-1R, IGF-1 y/o IGF-2.

20 Ácidos nucleicos

En un aspecto, la presente divulgación proporciona moléculas de ácido nucleico aislado. Los ácidos nucleicos comprenden, por ejemplo, polinucleótidos que codifican la totalidad o parte de una proteína de unión a antígeno, por ejemplo, una o ambas cadenas de un anticuerpo como se reivindica o divulga en el presente documento, o un fragmento, derivado, muteína o variante de los mismos, polinucleótidos suficientes para su uso como sondas de hibridación, cebadores de PCR o cebadores de secuenciación para identificar, analizar, mutar o amplificar un polinucleótido que codifica un polipéptido, ácidos nucleicos antisentido para inhibir la expresión de un polinucleótido y secuencias complementarias de lo anterior. Los ácidos nucleicos pueden ser de cualquier longitud. Pueden ser, por ejemplo, de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 750, 1.000, 1.500, 3.000, 5.000 o más nucleótidos de longitud, y/o puede comprender una o más secuencias adicionales, por ejemplo, secuencias reguladoras, y/o ser parte de un ácido nucleico más grande, por ejemplo, un vector. Los ácidos nucleicos pueden ser monocatenarios o bicatenarios y pueden comprender nucleótidos de ARN y/o de ADN, y sus variantes artificiales (*por ejemplo*, ácidos nucleicos peptídicos).

Los ácidos nucleicos que codifican polipéptidos de anticuerpos (*por ejemplo*, cadena pesada o ligera, solo dominio variable o longitud completa) pueden aislarse de células B de ratones que se han inmunizado con IGF-1R. El ácido nucleico puede aislarse mediante procedimientos convencionales, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

La Figura 1 proporciona secuencias de ácido nucleico que codifican las regiones variables de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera que se muestran en las Figuras 2 y 3. Los técnicos expertos apreciarán que, debido a la degeneración del código genético, cada una de las secuencias polipeptídicas en las Figuras 2 a 9 también está codificada por un gran número de otras secuencias de ácidos nucleicos. La presente divulgación proporciona cada secuencia de nucleótidos degenerada que codifica cada proteína de unión a antígeno como se reivindica o divulga en el presente documento.

La divulgación proporciona además ácidos nucleicos que hibridan con otros ácidos nucleicos (*por ejemplo*, ácidos nucleicos que comprenden una secuencia de nucleótidos de la Figura 1) en condiciones de hibridación particulares. Los métodos para hibridar ácidos nucleicos son bien conocidos en la técnica. Véase, *por ejemplo*, "Current Protocols in Molecular Biology", John Wiley & Sons, N. Y. (1989), 6.3.1-6.3.6. Como se define en el presente documento, una condición de hibridación moderadamente rigurosa utiliza una solución de prelavado que contiene cloruro de sodio/citrato de sodio (SSC) 5X, SDS al 0,5%, EDTA 1,0 mM (pH 8,0), tampón de hibridación de aproximadamente un 50% de formamida, SSC 6X y una temperatura de hibridación de 55 °C (u otras soluciones de hibridación similares, como aquella que contiene aproximadamente un 50% de formamida, con una temperatura de hibridación de 42 °C) y condiciones de lavado de 60 °C, en SSC 0,5X, SDS al 0,1%. Una condición de hibridación rigurosa hibrida en SSC 6X a 45 °C, seguida de uno o más lavados en SSC 0,1X, SDS al 0,2% a 68 °C. Además, un experto en la técnica puede manipular las condiciones de hibridación y/o lavado para aumentar o disminuir la rigurosidad de la hibridación, de modo que los ácidos nucleicos comprendan secuencias de nucleótidos que sean al menos 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 98 o 99% idénticas entre sí típicamente permanecen hibridados entre sí. Los parámetros básicos que afectan la elección de las condiciones de hibridación y la guía para diseñar condiciones adecuadas se establecen en, por ejemplo, Sambrook, Fritsch y Maniatis (1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., Capítulos 9 y 11; y Current Protocols in Molecular Biology, 1995, Ausubel et al., eds., John Wiley & Sons, Inc., secciones 2.10 y 6.3-6.4) y puede determinarse fácilmente por los expertos en la técnica basándose en, por ejemplo, la longitud y/o composición de bases del ADN.

Los cambios pueden introducirse por mutación en un ácido nucleico, conduciendo de este modo a cambios en la

secuencia de aminoácidos de un polipéptido (*por ejemplo*, una proteína de unión a antígeno) que codifica. Se pueden introducir mutaciones usando cualquier técnica conocida en la materia. En una realización, se cambian uno o más restos de aminoácidos particulares usando, por ejemplo, un protocolo de mutagénesis dirigida al sitio. En otra realización, se cambian uno o más restos seleccionados al azar utilizando, por ejemplo, un protocolo de mutagénesis aleatoria. Sin embargo, se produce, un polipéptido mutante que puede expresarse y analizarse para una propiedad deseada (*por ejemplo*, la unión a IGF-1R o el bloqueo de la unión de IGF-1 y/o IGF-2 a IGF-1R).

Las mutaciones pueden introducirse en un ácido nucleico sin alterar significativamente la actividad biológica de un polipéptido que codifica. Por ejemplo, se pueden hacer sustituciones de nucleótidos que conducen a sustituciones de aminoácidos en restos de aminoácidos no esenciales. En una realización, una secuencia de nucleótidos proporcionada en la Figura 1, o un fragmento, variante o derivado deseado de la misma, se muta de tal manera que codifica una secuencia de aminoácidos que comprende una o más deleciones o sustituciones de restos de aminoácidos que se muestran en las Figuras 2 a 9 como restos en los que difieren dos o más secuencias. En otra realización, la mutagénesis inserta un aminoácido adyacente a uno o más restos de aminoácidos que se muestran en las Figuras 2 a 9 como restos en los que difieren dos o más secuencias. Como alternativa, se pueden introducir una o más mutaciones en un ácido nucleico que cambia selectivamente la actividad biológica (*por ejemplo*, la unión de IGF-1R, inhibiendo IGF-1 y/o IGF-2, etc.) de un polipéptido que codifica. Por ejemplo, la mutación puede cambiar cuantitativa o cualitativamente la actividad biológica. Ejemplos de cambios cuantitativos incluyen aumentar, reducir o eliminar la actividad. Ejemplos de cambios cualitativos incluyen cambiar la especificidad por el antígeno de una proteína de unión a antígeno.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona moléculas de ácido nucleico que son adecuadas para su uso como cebadores o sondas de hibridación para la detección de secuencias de ácido nucleico divulgadas en el presente documento. Una molécula de ácido nucleico puede comprender solo una parte de una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido de longitud completa, por ejemplo, un fragmento que se puede usar como una sonda o cebador o un fragmento que codifica una parte activa (*por ejemplo*, una unión a IGF-1R) de un polipéptido.

Se pueden usar sondas basadas en la secuencia de un ácido nucleico para detectar el ácido nucleico o ácidos nucleicos similares, por ejemplo, transcritos que codifican un polipéptido. La sonda puede comprender un grupo de marcadores, *por ejemplo*, un radioisótopo, un compuesto fluorescente, una enzima o un cofactor enzimático. Tales sondas pueden usarse para identificar una célula que expresa el polipéptido.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona vectores que comprenden un ácido nucleico que codifica un polipéptido o una porción del mismo. Ejemplos de vectores incluyen, aunque sin limitación, plásmidos, vectores virales, vectores de mamíferos no episómicos y vectores de expresión, por ejemplo, vectores de expresión recombinantes.

Los vectores de expresión recombinantes pueden comprender un ácido nucleico en una forma adecuada para la expresión del ácido nucleico en una célula hospedadora. Los vectores de expresión recombinantes incluyen una o más secuencias reguladoras, seleccionadas basándose en las células hospedadoras que se van a usar para la expresión, que están unidas operativamente a la secuencia de ácido nucleico que se va a expresar. Las secuencias reguladoras incluyen aquellas que dirigen la expresión constitutiva de una secuencia de nucleótidos en muchos tipos de células hospedadoras (*por ejemplo*, el potenciador temprano del gen SV40, el promotor del virus del sarcoma de Rous y el promotor del citomegalovirus), aquellas que dirigen la expresión de la secuencia de nucleótidos solo en ciertas células hospedadoras (*por ejemplo*, secuencias reguladoras específicas de tejidos, véase Voss et al., 1986, Trends Biochem. Sci. 11:287, Maniatis et al., 1987, Science 236:1237) y aquellas que dirigen la expresión inducible de una secuencia de nucleótidos en respuesta a un tratamiento o afección particular (por ejemplo, el promotor de metalotionina en células de mamíferos y el promotor sensible a tet y/o sensible a estreptomycin tanto en sistemas procariotas como eucariotas) (véase *id.*). Los expertos en la materia apreciarán que el diseño del vector de expresión puede depender de factores tales como la elección de la célula hospedadora a transformar, el nivel de expresión de proteína deseado, etc. Se puede introducir los vectores de expresión en las células hospedadoras para, de este modo, producir proteínas o péptidos, incluyendo proteínas o péptidos de fusión, codificados por ácidos nucleicos como se describe en el presente documento.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona células hospedadoras en la que se ha introducido un vector de expresión recombinante. Una célula hospedadora puede ser cualquier célula procariota (por ejemplo, *E. coli*) o célula eucariota (por ejemplo, células de levaduras, insectos o mamíferos (*por ejemplo*, células CHO)). El ADN del vector se puede introducir en células procariotas o eucariotas mediante técnicas convencionales de transformación o transfección. Para la transfección estable en células de mamífero, se sabe que, según el vector de expresión y la técnica de transfección utilizada, solo una pequeña fracción de las células puede integrar el ADN extraño en su genoma. Con el fin de identificar y seleccionar estos integrantes, generalmente se introduce un gen que codifica un marcador seleccionable (*por ejemplo*, para la resistencia a antibióticos) en las células hospedadoras junto con el gen de interés. Los marcadores seleccionables preferidos incluyen aquellos que confieren resistencia a fármacos, tales como G418, higromicina y metotrexato. Las células transfectadas de manera estable con el ácido nucleico introducido pueden identificarse mediante la selección del fármaco (*por ejemplo*, las células que han incorporado el gen marcador seleccionable sobrevivirán, mientras que las otras células morirán), entre otros métodos.

Indicaciones

La presente invención proporciona un anticuerpo como se define en las reivindicaciones para uso en un método para tratar un tumor de sarcoma de Ewing en un sujeto humano. La presente divulgación proporciona métodos adicionales para tratar a un sujeto. El método puede, por ejemplo, tener un efecto generalmente saludable sobre el sujeto, *por ejemplo*, puede aumentar la longevidad esperada del sujeto. Como alternativa, el método puede, por ejemplo, tratar, prevenir, curar, aliviar o mejorar ("tratar") una enfermedad, trastorno, afección o dolencia ("una afección"). Entre las afecciones a tratar como se reivindica o divulga en el presente documento se encuentran las afecciones caracterizadas por la expresión o actividad inapropiada de IGF-1, IGF-2 y/o IGF-1R. En algunas de estas afecciones, el nivel de expresión o actividad es demasiado alto, y el tratamiento comprende administrar un antagonista de IGF-1R como se describe en el presente documento. En otras afecciones similares, el nivel de expresión o de actividad es demasiado bajo, y el tratamiento comprende administrar un agonista de IGF-1R como se describe en el presente documento.

Un ejemplo de un tipo de afección que puede tratarse utilizando los métodos y composiciones como se reivindica o divulga en el presente documento es una afección que implica el crecimiento celular, por ejemplo, una afección cancerosa. Por lo tanto, como se reivindica y divulga, se proporcionan composiciones y métodos para tratar una afección cancerosa. La afección cancerosa puede ser cualquier afección cancerosa que pueda tratarse utilizando las composiciones comprendidas en el presente documento, por ejemplo, proteínas de unión a antígeno antagonistas de IGF-1R tales como anticuerpos, fragmentos de anticuerpos o derivados de anticuerpos anti-IGF-1R. Ejemplos de afecciones cancerosas incluyen, por ejemplo, Leucemia linfoblástica aguda, Carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con SIDA, Linfoma relacionado con SIDA, cáncer de ano, Astrocitoma Cerebeloso Infantil, Astrocitoma Cerebral Infantil, Carcinoma de células basales, Cáncer de Conducto Biliar Extrahepático, cáncer de vejiga, Osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno de hueso, Tumores cerebrales (por ejemplo, Glioma del tronco encefálico, Astrocitoma cerebeloso, Astrocitoma cerebral/Glioma maligno, Ependimoma, Meduloblastoma, Tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, Glioma de la vía óptica e hipotalámico), Cáncer de mama, Adenomas bronquiales/carcinoides, Linfoma de Burkitt, Tumor carcinoide, Tumor carcinoide gastrointestinal, Carcinoma de sitio primario desconocido, Sistema nervioso central primario, Astrocitoma cerebeloso, Astrocitoma cerebral/Glioma maligno, Cáncer de cuello de útero, Cánceres infantiles, Leucemia Linfocítica crónica, Leucemia Mielógena crónica, Trastornos crónicos mieloproliferativos, Cáncer de colon, Cáncer colorrectal, Linfoma cutáneo de linfocitos T, Cáncer de endometrio, Ependimoma, Cáncer de esófago, Familia de tumores de Ewing, Tumor de células germinales extracraneales, Tumor de células germinales extragonadales, Cáncer de Conducto Biliar Extrahepático, Melanoma intraocular de Cáncer de ojo, Retinoblastoma de cáncer de ojo, Cáncer de vesícula biliar, Cáncer gástrico (estómago), Tumor carcinoide gastrointestinal, Tumor de células germinales (por ejemplo, Extracraneal, Extragonadal y de Ovarios), Tumor Trofoblástico Gestacional, Glioma (por ejemplo, de Tallo cerebral adulto, infantil, Astrocitoma Cerebral Infantil, de Vía óptica e Hipotalámica Infantil), Leucemia de células pilosas, Cáncer de cabeza y cuello, Cáncer hepatocelular (hígado), Linfoma de Hodgkin, Cáncer hipofaríngeo, Glioma hipotalámico y de la Vía Óptica, Melanoma intraocular, Carcinoma de células de islote (páncreas), Sarcoma de Kaposi, Cáncer de riñón (células renales), Cáncer de laringe, Leucemia (por ejemplo, Linfoblástica Aguda, Mieloide Aguda, Linfocítica Crónica, Mielógena Crónica y de Células Pilosas), Cáncer De Labio y de La Cavidad Oral, Cáncer de hígado, Cáncer de Pulmón No Microcítico, Cáncer de Pulmón microcítico, Linfoma (por ejemplo, relacionado con el SIDA, de Burkitt, cutáneo de linfocitos T, de Hodgkin, No de Hodgkin y del Sistema Nervioso Central Primario), Macroglobulinemia de Waldenstrom, Histiocitoma fibroso maligno de hueso/osteosarcoma, Meduloblastoma, Melanoma, Melanoma Intraocular (ojo), Carcinoma de células de Merkel, Mesotelioma, Cáncer Escamoso Metastásico De Cuello Con Tumor Primario Oculto, Síndrome De Neoplasia Endocrina Múltiple, Mieloma Múltiple/ Neoplasias de Células Plasmáticas, Micosis fungoides, Síndromes mielodisplásicos, Enfermedades Mielodisplásicas/Mieloproliferativas, Leucemia Mielógena, Leucemia Mieloide Crónica, Mieloma Múltiple, Trastornos crónicos mieloproliferativos, Cáncer de Cavidad nasal y de seno paranasal, Cáncer Nasofaríngeo, Neuroblastoma, Cáncer Oral, Cáncer Orofaringeo, Osteosarcoma/ Histiocitoma Fibroso Maligno de Hueso, Cáncer de Ovarios, Cáncer Epitelial de Ovarios, Tumor de células germinales ováricas, Tumor ovárico de bajo potencial maligno, Cáncer pancreático, Cáncer Pancreático De Células De Islote, Cáncer de seno paranasal y de Cavidad nasal, Cáncer de paratiroides, Cáncer de pene, Feocromocitoma, Pineoblastoma, Tumor de la pituitaria, Neoplasia de células plasmáticas/Mieloma múltiple, Blastoma pleuropulmonar, Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central, Cáncer de Próstata, Cáncer de Recto, Cáncer de células renales (riñón), Cáncer de células transicionales de la pelvis renal y el uréter, Retinoblastoma, Rabdomiosarcoma, Cáncer de Glándulas Salivares, Sarcoma de tejidos blandos, Sarcoma uterino, Síndrome de Sezary, Cáncer de Piel de No Melanoma, Carcinoma de piel de células de Merkel, Cáncer del intestino delgado, Sarcoma de tejidos blandos, Carcinoma de células escamosas, Linfoma cutáneo de linfocitos T, Cáncer testicular, Timoma, Carcinoma de Timo, Cáncer de tiroides, Tumor Trofoblástico Gestacional, Carcinoma de sitio primario desconocido, Cáncer de sitio primario desconocido, Cáncer de Uretra, Cáncer uterino de endometrio, Sarcoma uterino, Cáncer vaginal, Glioma de la vía óptica e hipotalámico, Cáncer Vulvar, Macroglobulinemia de Waldenström y Tumor de Wilms.

Cuatro grupos diferentes han estudiado un total de 425 cánceres de mama, en su mayoría ductales, y 48 muestras de tejidos normales o benignas por radioinmunoensayo ("RIA") o inmunohistoquímica ("IHC") (Papa et al., 1993, Cancer Research 53: 3736-40, Happerfield et al., 1997, Journal of Pathology 183: 412-17; Ellis et al., 1998, Breast Cancer Research & Treatment 52: 175-84, Lee et al., 1998, Breast Cancer Research & Treatment 47: 295-302,

Schnarr et al., 2000, International Journal of Cancer 89: 506-13). Estos estudios sugieren que la expresión elevada de IGF-1R, en el orden de 5-10 veces, se asocia con un pronóstico favorable y biomarcadores (ER+ PR+), lo que sugiere que el estrógeno y el IGF cooperan en el mantenimiento o la progresión de un tumor bien diferenciado. De manera similar, se ha demostrado que el estrógeno es esencial para el crecimiento y la supervivencia de la línea celular de cáncer de mama ER+MCF-7, y en este contexto, el tratamiento con estrógeno regula al alza el IGF-1R (revisado en Ellis et al., 1998, Breast Cancer Research & Treatment 52: 175-84). Por lo tanto, en una realización, la presente divulgación proporciona un método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un antagonista de IGF-1R como se describe en el presente documento. En otra realización, el método comprende además administrar un inhibidor de hormonas, *por ejemplo*, un inhibidor de estrógenos.

Se ha informado un análisis retrospectivo IHC de IGF-1R para una colección de 12 adenomas colónicos, 36 adenocarcinomas colorrectales primarios y 27 metástasis correspondientes, y 34 tejidos normales adyacentes (Hakam et al., 1999, Human Pathology. 30: 1128-33). La frecuencia de la tinción IHC de moderada a fuerte parece aumentar dramáticamente con una etapa y un grado tumoral mayores (0% normal frente a 93% metástasis). Los resultados son consistentes con el análisis de ARN mediante el ensayo de protección de RNasa ("RPA") (Freier et al., 1999, Gut 44: 704-08). Por lo tanto, en una realización, la presente divulgación proporciona un método para tratar el cáncer de colon en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un antagonista de IGF-1R como se describe en el presente documento.

El IGF-1 en plasma alto y el IGFbp3 reducido en hombres de 40-80 años de edad se asocian con un mayor riesgo de cáncer de próstata (Chan et al., 1998, Science 279: 563-6). El alto IGF-1 se asocia con un riesgo de otros cánceres, incluido el de mama (Hankinson et al., 1998, Lancet 351: 1393-96), colon (Ma et al., 1999, Journal of the National Cancer Institute 91: 620-25) y pulmón (Yu et al., 1999, Journal of the National Cancer Institute 91: 151-56). En modelos de ratones transgénicos, la incidencia de tumores se incrementa por la sobreexpresión de IGF-1 en diversas ubicaciones (Bol et al., 1997, Oncogene 14: 1725-34; DiGiovanni et al., 2000, Cancer Research 60: 1561-70; DiGiovanni et al., 2000, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 97: 3455-60; Hadsell et al., 2000, Oncogene 19: 889-98). Estos estudios en ratones apuntan a un papel para el IGF-1 producido tanto en suero como en estroma. Por lo tanto, en una realización, la presente divulgación proporciona un método para tratar a un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un antagonista de IGF-1R como se describe en el presente documento, en donde el antagonista inhibe la activación de IGF-1R por IGF-1. En otra realización, el sujeto tiene cáncer. En otra realización, el sujeto tiene un tumor. En otra realización, el cáncer es cáncer de próstata, mama, colon o pulmón.

Se ha observado que el hueso es la principal fuente de IGF-1 en el cuerpo. Por lo tanto, en un aspecto, la presente descripción proporciona composiciones y métodos para inhibir IGF-1R en un hueso de un sujeto. En una realización, se administra un inhibidor de IGF-1R a un sujeto que tiene, o está en riesgo de desarrollar, un tumor en un hueso. El tumor puede ser, *por ejemplo*, un tumor primario o un tumor metastásico. El tratamiento opcionalmente comprende además administrar al sujeto uno o más tratamientos terapéuticos /o paliativos adicionales, *por ejemplo*, un tratamiento antitumoral (*p. Ej.*, quimioterapia, radioterapia o terapia anti hormonal) o un tratamiento que inhibe el recambio óseo (*por ejemplo*, denosumab (Amgen Inc., Thousand Oaks, CA)).

IGF-2 se sobreexpresa en una variedad de tumores y tejidos estromales. Los niveles de IGF-2 aparecen especialmente altos (hasta 40 veces) en los cánceres de hígado primarios (Cariani et al., 1988, Cancer Research 48: 6844-49) y en adenocarcinoma de colon (Freier et al., 1999, Gut 44: 704-08). Muchos de los trastornos de crecimiento excesivo se asocian con una mayor incidencia de tumores infantiles. Entre el cinco y el diez por ciento de los individuos con un trastorno de crecimiento prenatal o síndrome de Beckwith-Weidmann (BWS) o hemihiperplasia desarrollan tumores como el nefroblastoma, carcinoma suprarrenal y neuroblastoma (revisado por Morison et al., 1998, Molecular Medicine Today 4: 110-05). El factor de predisposición tumoral en estos niños parece ser la pérdida en mosaico de la impronta del gen IGF-2 materno, o la duplicación del brazo cromosómico paterno (11p) que porta IGF-2. Ambas alteraciones aumentarían el nivel de expresión de IGF-2. La sobreexpresión de IGF-2 como resultado de la disomía uniparental en mosaico o la pérdida de la impronta de IGF-2 también se ha detectado en los tumores de Wilms. Los trastornos de crecimiento no se observan en estos niños, aunque las alteraciones del gen IGF-2 también se producen en algunos tejidos normales, lo que quizás refleja la distribución tisular de las células afectadas. La impronta del gen materno IGF-2 también se produce en ratones, y los efectos de la sobreexpresión de IGF-2 son consistentes con la situación humana (Cariani et al., 1991, Journal of Hepatology 13: 220-26, Schirmacher et al., 1992, Cancer Research 52: 2549-56; Harris et al., 1998, Oncogene 16: 203-09). La incidencia de tumores y organomegalia aumenta en ratones que expresan transgénicamente el exceso de IGF-2 (Christofori et al., 1994, Nature 369: 414-18, Ward et al., 1994, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 91: 10365-9, Wolf et al., 1994, Endocrinology 135: 1877-86, Bates et al., 1995, British Journal of Cancer 72: 1189-93, Hassan et al., 2000, Cancer Research 60: 1070-76). La sobreexpresión local de IGF-2 aumenta la aparición espontánea de tumores de próstata, mama, intestino, hígado y epidérmicos. La expresión específica en plasma utilizando promotores hepáticos eleva los carcinomas hepatocelulares y linfoma. Por lo tanto, en una realización, la presente divulgación proporciona un método para tratar a un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un antagonista de IGF-1R como se describe en el presente documento, en donde el antagonista inhibe la activación de IGF-1R por IGF-2. En otra realización, el sujeto tiene

cáncer. En otra realización, el sujeto tiene un tumor. En otra realización, el sujeto tiene cáncer de hígado, adenocarcinoma de colon, Síndrome de Beckwith-Weidmann, hemihiperplasia, nefroblastoma, carcinoma suprarrenal, neuroblastoma, pérdida en mosaico de la impronta del gen IGF-2 materno, duplicación del brazo cromosómico paterno (11p), aumento de la expresión de IGF-2, un tumor (*por ejemplo*, un tumor de próstata, de mama, intestinal, hepático, epidérmico o de Wilms), organomegalia, carcinoma hepatocelular o linfoma.

En otro aspecto, la divulgación proporciona métodos para prevenir o inhibir la propagación de un cáncer a otra parte del cuerpo o para tratar un cáncer que se ha propagado a otra parte del cuerpo. En una realización, el cáncer se ha propagado a un ganglio linfático regional. En otra realización, el cáncer es metastásico. El tumor primario puede ser cualquier tipo de tumor, por ejemplo, un tumor de adenocarcinoma (*por ejemplo*, un tumor de adenocarcinoma de próstata, un tumor de carcinoma de mama o un tumor de carcinoma de células renales), un tumor de cáncer de pulmón microcítico o no microcítico, un tumor de cáncer de tiroides, *etc.* El sitio del tumor metastásico puede estar en cualquier parte del cuerpo. Puede estar, por ejemplo, en hueso, en el sistema linfático, pulmón, cerebro, ojo, piel, páncreas o hígado. En una realización particular, un sujeto que tiene una enfermedad tumoral se trata con una cantidad eficaz de una composición inhibidora de IGF-1R como se reivindica o se divulga en el presente documento, de manera que se evita que el tumor primario haga metástasis. En otra realización particular, un sujeto que tiene un tumor primario se trata con una cantidad eficaz de una composición inhibidora de IGF-1R como se reivindica o se divulga en el presente documento, de manera que se inhibe que el tumor primario haga metástasis. En otra realización particular, un sujeto que tiene un tumor metastásico se trata con una cantidad eficaz de una composición inhibidora de IGF-1R como se reivindica o se divulga en el presente documento, de manera que se inhibe el crecimiento y la propagación del tumor secundario. En otra realización particular, un sujeto que tiene un tumor metastásico se trata con una cantidad eficaz de una composición inhibidora de IGF-1R como se reivindica o se divulga en el presente documento, de manera que se reduce en tamaño el tumor secundario. En una realización más particular, el tumor primario es un tumor de adenocarcinoma, un tumor de cáncer de pulmón no microcítico, un tumor de cáncer de pulmón microcítico o un cáncer de tiroides. En otra realización más particular, el tumor metastásico es en un hueso. En otra realización más particular, se evita o inhibe la formación de un tumor metastásico en un hueso. En otra realización más particularmente definida, el método comprende tratar al sujeto con una composición inhibidora de IGF-1R como se reivindica o divulga en el presente documento y uno o más tratamientos diferentes (por ejemplo, un tratamiento que destruye o inhibe el crecimiento de células cancerosas, como radiación, terapia hormonal, o quimioterapia, o un tratamiento que inhibe el recambio óseo, como denosumab), cuyos ejemplos no limitativos se proporcionan en el presente documento. Uno o más tratamientos diferentes pueden incluir, por ejemplo, el estándar de cuidado para el estado particular del sujeto y/o el cuidado paliativo.

Sin pretender quedar vinculado a teoría particular alguna, las células tumorales parecen depender de la vía de señalización de PI3 quinasa/Akt para resistir la actividad inductora de apoptosis de la terapia quimioterapéutica, de radiación y anti hormonal. Por lo tanto, en una realización, los métodos para tratar a un sujeto que necesita dicho tratamiento pueden comprender administrar al sujeto un antagonista de IGF-1R como se reivindica o divulga en el presente documento y una terapia quimioterapéutica, de radiación y/o anti-hormonal. Este concepto se ha validado experimentalmente en modelos de cultivos celulares y modelos de tumores de roedores mediante mutaciones negativas antisentido y dominantes (revisado por Baserga et al., 1997, *Biochimica et Biophysica Acta* 1332: F105-26, Baserga, 2000, *Oncogene* 19: 5574-81). En una realización, los agentes quimioterapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasas, agentes anti-supervivencia, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, por ejemplo, antiandrógenos y agentes anti angiogénesis.

Un ejemplo de un agente quimioterapéutico que se puede administrar en combinación con un inhibidor del receptor de IGF-1 como se reivindica o divulga en el presente documento es CPT-11. CPT-11 (Irinotecán Clorhidrato Trihidrato) es un derivado semisintético, soluble en agua de la camptotecina, un alcaloide vegetal. CPT-11 y un metabolito asociado llamado SN38 inhiben la topoisomerasa 1 (TOPO1). Esta enzima introduce roturas reversibles de una sola hebra en el ADN que permiten el desenrollamiento y permiten que se lleve a cabo la replicación del ADN. La inhibición de TOPO1 previene la unión de nuevo de las roturas de una sola hebra después de la replicación del ADN, lo que da como resultado un gran aumento de la fragmentación cromosómica. Este daño en el ADN promueve la muerte celular por apoptosis a través de la acción de p53 y otros sistemas que monitorizan la integridad del genoma. El efecto citotóxico de la CPT-11 se limita generalmente a las células que están replicando el ADN (fase S). Las células quiescentes no se ven afectadas en gran medida.

En otra realización, la presente divulgación proporciona el tratamiento de un sujeto que lo necesita con una cantidad eficaz de un antagonista de IGF-1R como se reivindica o divulga en el presente documento, y con una cantidad eficaz de un agente inductor de apoptosis.

En otra realización, se usa un agente antiangiogénesis, tal como un inhibidor de MMP-2 (metaloproteínasa de matriz 2), un inhibidor de MMP-9 (metaloproteínasa de matriz 9), y/o un inhibidor de COX-II (ciclooxigenasa II), junto con un compuesto de la invención. Ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), BEXTRA™ (valdecoxib) y VIOXX™ (rofecoxib). Ejemplos de inhibidores útiles de la metaloproteínasa de matriz se describen en el documento WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), el documento WO 96/27583 (publicado el 7 de

marzo de 1996), la Solicitud de Patente Europea N.º 97304971.1 (publicada el 8 de julio de 1997), la Solicitud de Patente Europea N.º 99308617.2 (publicada el 29 de octubre de 1999), el documento WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), el documento WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), el documento WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento
5 WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), el documento WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), la publicación de patente europea número 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), la publicación de patente europea número 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), el documento WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), el documento WO 99/52910 (publicado el 21 de oct. de 1999), el documento WO 99/52889 (publicado el 21 de oct. de 1999), el documento WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), la Solicitud Internacional PCT
10 N.º PCT/IB98/01113 (publicada el 21 de julio de 1998), la Solicitud de Patente Europea N.º 99302232.1 (publicada el 25 de marzo de 1999), la solicitud de patente de Gran Bretaña N.º 9912961.1 (publicada el 3 de junio de 1999), la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 60/148.464 (publicada el 12 de agosto de 1999), la Patente de EE.UU. N.º 5.863.949 (expedida el 26 de enero de 1999), la Patente de EE.UU. N.º 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999) y en la Publicación de Patente Europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997). En una realización, el inhibidor de MMP es uno que no demuestra artralgia. En otra realización, el inhibidor de MMP inhibe selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 en relación con otras metaloproteinasas de matriz (*es decir*, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles son AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, y los compuestos enumerados en la siguiente lista: ácido propiónico 3-[[4- (4-fluoro-fenoxi) benceno-sulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclopentil) -amino]; hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino] -8-oxa-biciclo [3.2.1]o-ctano-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido (2R, 3R) 1-[4- (2-cloro-4-fluoro-benciloxi) -bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico; hidroxiamida del ácido 4-[4- (4-fluoro-fenoxi) -bencenosulfonilamino] -tetrahidro-piran-4-carboxílico; ácido 3-[[4- (4-fluoro-fenoxi) -bencenosulfonil] - (1-hidroxicarbamoil-ciclobutil) -amino]-propiónico; Hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carboxílico; Hidroxiamida del ácido (R) 3-[4- (4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-3-carboxílico; Hidroxiamida del ácido (2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico; ácido 3 - [[4- (4-fluoro-fenoxi) -bencenosulfonil] - (1-hidroxicarbamoil-1-metil-etil) -amino] -propiónico; ácido 3-[[4- (4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoil-tetrahidro-piran-4-il)-amino] -propiónico; hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4- (4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-iciclo [3.2.1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido 3-endo-3-[4- (4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-iciclo [3.2.1]octano-3-carboxílico; y hidroxiamida del ácido (R) 3-[4- (4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico; y sales, solvatos, derivados y otras preparaciones farmacéuticamente aceptables de los compuestos.

Las mutaciones esporádicas que inactivan el producto del gen PETN se producen con relativa frecuencia en la mayoría de los cánceres humanos (Yamada et al., 2001, J Cell Sci 114:2375-82, Hill et al., 2002, Pharmacol Therapeut 93:243-51). La pérdida de PTEN hace que el estado fosforilado de Akt persista a través de la pérdida de la capacidad de regular a la baja las señales estimulantes que se originan a partir de IGF-1R y otras fuentes. El estado del supresor de tumores p53 también influye en la actividad del sistema de señalización de IGF-1R. En el estado fundamental, la transcripción basal o constitutiva de IGF-1R es reprimida por p53 a través de un mecanismo indirecto. La activación de Akt promueve la fosforilación de mdm2, que luego se une al supresor de tumores p53 y promueve su degradación (Mayo et al., 2002, TIBS 27: 462-67), lo queda como resultado una mayor expresión de IGF-1R. Un resultado similar se observa cuando p53 se inactiva por mutación. Cuando se expresa de forma transitoria en Saos-2 (una línea celular de osteosarcoma humano) y RD (una línea celular de rhabdomyosarcoma), p53 de tipo silvestre es capaz de suprimir la actividad de un constructo promotor de IGF-1R cotransfectado, mientras que las versiones mutantes de p53 derivadas de tumores no tienen efecto. Se ha propuesto que el aumento del nivel de IGF-1R promueve la resistencia a la apoptosis asociada con la pérdida de p53 en células malignas (Werner et al., 2000, Cell Mol Life Sci 57:932-42). Por lo tanto, en una realización, la presente divulgación proporciona un método para tratar una afección cancerosa en un sujeto que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un antagonista de IGF-1R como se describe en el presente documento, en donde la afección cancerosa se caracteriza por células que tienen una expresión o actividad reducida de p53.

También se ha demostrado que WT1 (proteína supresora de tumor de riñón de Wilms 1) se une y reprime el promotor IGF-1R. Por lo tanto, en una realización, la presente divulgación proporciona un método para tratar una afección cancerosa en un sujeto que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un antagonista de IGF-1R como se describe en el presente documento en donde la afección cancerosa se caracteriza por una expresión o actividad reducida de WT1. Se ha demostrado que la proliferación de fibroblastos normales requiere, en condiciones de cultivo definidas, la acción combinada de IGF y un factor de crecimiento del estroma (*p. Ej.*, PDGF, EGF) para aumentar la Ras/Raf/Map Quinasa y promover la entrada en el ciclo celular (la transición de G0 a G1). Los fibroblastos derivados de ratones IGF-1R (-/-) no responden al factor de crecimiento solo, o a la mayoría de los oncogenes (por ejemplo, Ras oncogénico) que activan la ruta de la Ras/Raf/Map Quinasa. Por lo tanto, en una realización, la presente divulgación proporciona un método para tratar a un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto un antagonista de IGF-1R como se describe en el presente documento y un agente que se dirige a un factor de crecimiento y/o un receptor del factor de crecimiento, tal como un receptor del factor de crecimiento tirosina quinasa, *por ejemplo*, el EGFR, HER-2, bcr-abl, VEGFR, Kit, raf, mTOR, CDK1/2, VEGFR2, PKCβ, Mek y/o KDR. Ejemplos de moléculas que se dirigen a dichos factores de crecimiento y/o receptores incluyen panitumumab (Abgenix, Fremont, CA/Amgen, Thousand Oaks, CA),

HERCEPTIN™ (Genentech, South San Francisco, CA), GLEEVEC™ (Novartis, East Hanover, NJ), IRESSA™ (AstraZeneca, Wilmington, DE), ERBITUX™, (ImClone, New York, NY), AVASTIN™, (Genentech), PTK787 (Novartis), SU11248 (Pfizer, New York, NY), TARCEVA™ (OSI Pharmaceuticals, Melville, NY), 43-9006 (Bayer, West Haven, CT), CCI-779 (Wyeth, Madison, NJ), RAD001 (Novartis), BMS-387032 (Bristol-Myers Squibb, New York, NY), IMC-1C11 (ImClone), LY333531 (Eli Lilly, Indianápolis, IN), PD 184352 (Pfizer), 2C4 (Genentech) y GW2016 (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC).

El papel de IGF-1R en neoplasias malignas hematológicas se ha revisado por (Novak et al., 2003, Insulin-Like Growth Factors and Hematological Malignancies in Insulin-Like Growth Factors, LeRoith et al., ed.s, Landes Bioscience). Un papel funcional para el IGF-1R en neoplasias malignas hematopoyéticas se demuestra, por ejemplo, por la capacidad de los anticuerpos monoclonales de IGF-1R para bloquear el crecimiento de células transformadas en cultivo. Se ha encontrado que IGF-I potencia el crecimiento de la leucemia mielógena aguda humana recién aislada y los blastos de leucemia linfoblástica aguda. Con respecto a las neoplasias malignas de células T, se ha demostrado que IGF-I influye en el crecimiento de células de linfoma murino que tienen un fenotipo de células pre-T y, se descubrió que las células de leucemia linfoblástica aguda del linaje T primario humano, inmaduras y maduras, expresan grandes cantidades de IGF-1R. Por lo tanto, en una realización, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una neoplasia maligna hematológica en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un antagonista de IGF-1R como se describe en el presente documento. En otra realización, la neoplasia maligna es una leucemia mielógena aguda, una leucemia linfoblástica aguda o una neoplasia maligna de células T.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para identificar sujetos que tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento utilizando las composiciones y/o métodos de tratamiento de la presente divulgación. Tales métodos pueden permitir que un cuidador adapte mejor un régimen terapéutico a las necesidades de un sujeto en particular y reduzca la probabilidad de un curso de tratamiento ineficaz o contraproducente. En una realización, un método para determinar si un sujeto es un candidato para el tratamiento utilizando una composición o un método como se describe en el presente documento comprende determinar si un tipo de célula diana en el sujeto expresa IGF-1R, en donde si el tipo de célula diana expresa IGF-1R, entonces el sujeto es un candidato para el tratamiento. En otra realización, el método comprende determinar el número promedio aproximado de moléculas de IGF-1R por célula diana, en donde 10^2 , 10^3 , 10^4 , 10^5 , o 10^6 IGF-1R por célula indica que el sujeto es candidato para el tratamiento. El número promedio aproximado de moléculas de IGF-1R por célula diana se puede determinar utilizando cualquier técnica conocida en la materia, por ejemplo, tiñendo una muestra que comprenda células del tipo de célula diana con una molécula de unión a IGF-1R, y detectando la cantidad de molécula de unión a IGF-1R unida a la muestra, donde la cantidad de molécula de unión a IGF-1R detectada es proporcional al número promedio de moléculas de IGF-1R en la muestra. En otra realización, el método comprende comparar el número promedio aproximado de moléculas de IGF-1R por célula diana con un patrón de referencia, en el que si el número promedio aproximado de moléculas de IGF-1R por célula diana es mayor que el patrón de referencia, es más probable que el sujeto se beneficie del tratamiento usando las composiciones y/o métodos de tratamiento de la presente divulgación. En otra realización, el tipo de célula diana es un tipo de célula cancerosa. En otra realización, el tipo de célula diana es un tipo de célula de cáncer de colon, un tipo de célula de cáncer de mama, un tipo de célula NSCLC, o un tipo de célula leucémica.

En otra realización, un sujeto que es candidato para el tratamiento se identifica mediante la detección de IGF-1 y/o IGF-2 en el tipo de célula diana, o en el estrato del tipo de célula diana. En otra realización, el tipo de célula diana es un tipo de célula cancerosa. En otra realización, el tipo de célula diana es un tipo de célula de cáncer de colon, un tipo de célula de cáncer de mama, un tipo de célula NSCLC, o un tipo de célula leucémica.

En otra realización, un sujeto que es candidato para el tratamiento se identifica al detectar la actividad de la señalización mediada por IGF-1R en el tipo de célula diana (*por ejemplo*, un tumor u otro tejido canceroso), en donde la señalización mediada por IGF-1R en el tipo de célula diana indica que el sujeto es candidato a tratamiento. En la Figura 10 se muestran ejemplos de moléculas que se pueden controlar para detectar cambios dependientes de IGF-1R, como las moléculas en la ruta PI3/Akt, *por ejemplo*, IGF-1R, adaptadores IRS, Akt, *etc.* Dichas moléculas pueden controlarse para, *por ejemplo*, un cambio en el estado de fosforilación, *por ejemplo*, un aumento en la fosforilación. Los anticuerpos fosfoespecíficos que reconocen las formas activadas de estos marcadores de proteínas están altamente desarrollados y estos reactivos han demostrado ser confiables para la detección de inmunotransferencia en sistemas experimentales.

En otra realización, se proporcionan métodos y composiciones para determinar si un tejido en un sujeto (*por ejemplo*, un tejido tumoral u otro tejido canceroso en el sujeto) tiene un marcador molecular que identifica al sujeto como más probable o menos probable de responder favorablemente al tratamiento usando el métodos y composiciones terapéuticos de la presente divulgación. Se puede usar cualquier marcador molecular de este tipo. En una realización, el marcador molecular es una anomalía cromosómica (*por ejemplo*, en tejido derivado de un tumor), como una anomalía cromosómica que involucra al gen EWS y un factor de transcripción. En una realización particular, el marcador molecular es una translocación cromosómica EWS-FLI en un tumor u otro tejido canceroso. Tales translocaciones pueden detectarse usando cualquier método conocido en la técnica (*véase*, *por ejemplo*, Giovannini et al., 1994, J Clin Invest. 94:489-96; Delattre et al., 1994, NEJM 331:294-99; y Zoubek et al., 1994, Br J Cancer 70:908-13). Los ejemplos de tales métodos de detección incluyen análisis citológicos, hibridación *in situ* fluorescente (FISH), análisis de secuencia de un gen híbrido EWS-FLI, detección y/o cuantificación de un producto

transcripcional de un gen híbrido EWS-FLI (utilizando, *por ejemplo*, una técnica basada en PCR tal como la RT-PCR, o una técnica basada en hibridación tal como en hibridación *in situ* o una transferencia Northern), detección y/o cuantificación de un producto polipeptídico de un gen híbrido EWS-FLI (utilizando, *por ejemplo*, una técnica basada en anticuerpos como la tinción *in situ* o una transferencia Western), detección y/o cuantificación de una molécula o una actividad asociada con un producto del gen híbrido EWS-FLI, la detección y/o cuantificación de una molécula o una actividad que depende de la actividad de un producto del gen híbrido EWS-FLI, o la detección y/o cuantificación de una molécula o una actividad afectada por una actividad de un producto del gen híbrido EWS-FLI. En otra realización particular, la detección de un producto del gen híbrido EWS-FLI (por ejemplo, un producto de transcripción o de traducción) en un tumor u otro tejido canceroso indica que el tumor o tejido canceroso es más probable que responda al tratamiento utilizando un inhibidor del receptor anti-IGF-1, u otro inhibidor de la señalización a través de la vía de señalización del receptor de IGF-1, que un tumor u otro tejido canceroso en el que no se detecta un producto del gen híbrido EWS-FLI. En otra realización particular, una muestra derivada de un tumor u otro tejido canceroso que contiene una translocación cromosómica de EWS-FLI se analiza para determinar si expresa un producto del gen híbrido EWS-FLI. La detección del producto del gen híbrido EWS-FLI indica que el tumor o el tejido canceroso es más probable que responda al tratamiento utilizando un tratamiento con el receptor anti-IGF-1 u otro inhibidor de la señalización a través de la vía de señalización del receptor de IGF-1.

En otra realización, el marcador molecular es una mutación en una molécula de señalización, por ejemplo, en una quinasa. La mutación puede, por ejemplo, aumentar la actividad de la molécula de señalización, disminuir la actividad de la molécula de señalización y/o alterar la especificidad del ligando, la especificidad del sustrato, el tiempo o la ubicación de la actividad de la molécula de señalización. En algunas realizaciones, la molécula de señalización es un RAS, y la mutación es una mutación activadora. Las mutaciones de RAS se encuentran en aproximadamente un tercio de todos los tumores humanos. Ejemplos de mutaciones de RAS activadoras incluyen mutaciones en los codones 12, 13 y 61. Otros ejemplos de mutaciones de RAS activadoras incluyen mutaciones en los codones 10, 11, 15, 18 y 22. Otros tipos de mutaciones u otros cambios también pueden causar un aumento inapropiado en la señalización a través de una molécula RAS. Ejemplos de otros tipos de cambios incluyen la amplificación de genes, sobreexpresión o activación cadena arriba de una vía RAS, *por ejemplo*, aproximadamente el 40% de los adenocarcinomas esofágicos tienen un gen KRAS amplificado, lo que da como resultado un aumento de la señalización de KRAS; se encuentran altos niveles de actividad RAS en la mitad de todos los tumores de cáncer de mama y están asociados con la expresión del factor de crecimiento epidérmico y HER-2, sin embargo, las mutaciones RAS son raras en estos tumores. Por lo tanto, la presente divulgación proporciona métodos para identificar sujetos con actividad RAS elevada como más propensos a responder favorablemente al tratamiento usando un inhibidor de la señalización del receptor de IGF-1, y/o tratando a tales sujetos con un inhibidor de la señalización del receptor de IGF-1.

En una realización particular, se determina si un sujeto tiene una mutación KRAS activadora en al menos algunas células de al menos un tumor, en donde la presencia de la mutación KRAS activadora indica que es más probable que el sujeto responda al tratamiento del tumor usando un inhibidor de la señalización del receptor de IGF-1. La mutación KRAS activadora puede ser cualquiera conocida en la técnica, por ejemplo, una que afecte al codón 10, 11, 12, 13, 15, 18, 22, 59, 61 y 63, tal como G12C, G12D, G12E y G12V. Las mutaciones KRAS son el tipo más frecuente de mutaciones RAS encontradas en tumores humanos. Se sabe que muchos tipos de tumores comprenden mutaciones KRAS activadoras, incluyendo tumores del páncreas (72-90% de los cuales tienen una mutación KRAS activadora), colon o recto (32-57%), pulmón (15-50%), endometrio (5-50%), vesícula biliar (14-38%) y testículos (9-12%), y tumores de mieloma múltiple (16-33%). Friday et al., 2005, *Biochim Biophys Acta* 1756:127-44.

Por lo tanto, en diversas realizaciones, se proporcionan métodos y composiciones para detectar mutaciones KRAS en al menos algunas células de un tumor en un sujeto, y o tratar al sujeto con un inhibidor de la señalización del receptor de IGF-1. En realizaciones particulares, el sujeto tiene un tumor del páncreas, colon, recto, pulmón, endometrio, vesícula biliar o testículos o unos tumores de mieloma múltiple.

En otra realización, un tumor que tiene un alelo de tipo silvestre de KRAS se trata con un inhibidor del receptor de IGF-1. En una realización particular, el tumor también se trata con un inhibidor del receptor de EGF, tal como panitumumab o cetuximab. En otra realización particular, el tumor se trató anteriormente con un inhibidor del receptor de EGF, como panitumumab o cetuximab, y ahora se trata con un inhibidor del receptor de EGF (ya sea el mismo inhibidor del receptor de EGF usando anteriormente u otro) y un inhibidor del receptor de IGF-1. En otra realización particular, el tumor tratado es un tumor colorrectal.

En otra realización, se determina si alguna fracción de células extraídas de un tumor en un sujeto tiene actividad PTEN reducida, en donde la actividad PTEN reducida indica que es menos probable que el tumor responda a la inhibición de la señalización del receptor de IGF-1. La reducción de la actividad PTEN se puede detectar utilizando cualquier método adecuado. Por ejemplo, los niveles de expresión pueden detectarse utilizando un método que detecta los niveles de ARN de PTEN (*por ejemplo*, mediante un método basado en hibridación, como transferencia Northern o hibridación *in situ*), niveles de proteína (*por ejemplo*, utilizando un agente de unión a PTEN detectable, como un anticuerpo anti-PTEN marcado de forma detectable), o la actividad enzimática de PTEN (*por ejemplo*, midiendo la actividad de PTEN directa o indirectamente a través de sus efectos en otras moléculas, o detectando mutaciones que causan una reducción de la actividad de PTEN, tales como mutaciones de pérdida de función

parcial o completa en PTEN, por ejemplo PTEN D331G). Véase, por ejemplo, Teng et al., 1997, Cancer Res 57:5221-25; Bonneau et al., 2000, Human Mutation 16:109-22,

- 5 Las composiciones y/o métodos también se pueden usar, por ejemplo, en tratamientos cosméticos, en tratamientos veterinarios, para aumentar la longevidad, para tratar defectos reproductivos y para tratar una variedad de trastornos relacionados con el crecimiento.

Métodos terapéuticos

- 10 Ciertos métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar a un sujeto un inhibidor de la señalización mediada por IGF-1R. Se puede usar cualquier tratamiento que dé como resultado una reducción de una actividad o señal mediada por IGF-1R. Se proporcionan ejemplos de dichos tratamientos en Sachdev et al., 2007, Mol Cancer Ther. 6:1-12. En una realización, el tratamiento comprende administrar al sujeto una sustancia que reduce una actividad mediada por IGF-1R. Ejemplos de tales sustancias incluyen, aunque sin limitación, anticuerpos (incluidos sus fragmentos y derivados), peptidocuerpos y AVIMERS™ (Amgen, Inc., Thousand Oaks, CA) que se unen a IGF-1R, IGF-1 o IGF-2, solubles, derivados de unión de IGF-1 y/o IGF-2 de IGF-1R, pequeñas moléculas que se unen a IGF-1R, IGF-1, IGF-2, IRS1, SHC, GRB2, SOS1, PI3K, SHP2 o cualquier otra molécula que actúe en la cascada de señalización de IGF-1R, proteínas de unión a IGF-1 o IGF-2 (y derivados de las mismas), ácidos nucleicos inhibidores (como ARNip) y derivados de los mismos (incluidos los ácidos nucleicos peptídicos). Ejemplos no limitantes de tales moléculas se pueden encontrar en, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N.º 7.329.7347 (publicada el 12 de febrero de 2008), 173.005 (expedida el 6 de febrero de 2007), 7.071.300 (expedida 4 de julio de 2006), 7.020.563 (expedida el 28 de marzo de 2006), 6875741 (expedida el 5 de abril de 2005); Las publicaciones de solicitud de patente N.º 07/0299010 (publicada el 27 de diciembre de 2007), 07/0265189 (publicada el 15 de noviembre de 2007), 07/0135340 (publicada el 14 de junio de 2007), 07/0129399 (publicada el 7 de junio de 2007), 07/0004634 A1 (publicada el 4 de enero de 2007), 05/0282761 A1 (publicada el 22 de diciembre de 2005), 05/0054638 A1 (publicada el jueves, 10 de marzo de 2005), 04/0023887 A1 (publicada el jueves, 5 de febrero de 2004), 03/0236190 A1 (publicada el jueves, 25 de diciembre de 2003), 03/0195147 A1 (publicada el 16 de octubre de 2003); Las publicaciones PCT N.º WO 07/099171 (publicada el 7 de septiembre de 2007), WO 07/099166 (publicada el 7 de septiembre de 2007), 07/031745 (publicada el 22 de marzo de 2007), WO 07/029106 (publicada el 15 de marzo de 2007), WO 07/029107 (publicada el 15 de marzo de 2007), WO 07/004060 (publicada el 11 de enero de 2007), WO 06/074057 A2 (publicada el 13 de julio de 2006), WO 06/069202 A2 (publicada el 29 de junio de 2006), WO 06/017443 A2 (publicada el 16 de febrero de 2006), WO 06/012422 A1 (publicada el 2 de febrero de 2006), WO 06/009962 A2 (publicada el 26 de enero de 2006), WO 06/009950 A2 (publicada el 26 de enero de 2006), WO 06/009947 A2 (publicada el 26 de enero de 2006), WO 06/009933 A2 (publicada el 26 de enero de 2006), 35 WO 05/097800 A1 (publicada el 20 de octubre de 2005), WO 05/082415 A2 (publicada el 9 de septiembre de 2005), WO 05/037836 A2 (publicada el 28 de abril de 2005), WO 03/070911 A2 (publicada el 28 de agosto de 2003), WO 99/28347 A2 (publicada el 10 de junio de 1999); la patente europea N.º EP 1 732 898 B1 (publicada el 23 de enero de 2008), EP 0 737 248 B1 (publicada el 14 de noviembre de 2007), Las solicitudes de patente europea N.º EP 1 496 935 A2 (publicada el 19 de enero de 2005) y EP 1 432 433 A2 (publicada el 30 de junio de 2004), y D'ambrosio et al., 1996, Cancer Res. 56:4013-200. Ejemplos específicos de tales moléculas incluyen OSI-906 (OSI Pharmaceuticals, Melville, NY), BMS 536924 (Wittman et al., 2005, J Med Chem. 48:5639-43; Bristol Myers Squibb, Nueva York, NY), XL228 (Exelixis, South San Francisco, CA), INSM-18, NDGA y rhIGFBP-3 (Insmad, Inc., Richmond, VA; Breuhahn et al, 2002006, Curr Cancer Ther Rev. 2:157-67; Youngren et al., 2005, Breast Cancer Res Treatment 94:37-46; Patente de Estados Unidos N.º 6.608.108).

- 45 En un aspecto, se puede usar cualquier anticuerpo, fragmento de anticuerpo o derivado de anticuerpo anti-IGF-1R adecuado en los métodos como se reivindica o divulga en el presente documento. En una realización, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo o derivado de anticuerpo se une al dominio extracelular de IGF-1R. En otra realización, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo o derivado de anticuerpo compite por la unión a IGF-R con IGF-1 y/o IGF-2. En otra realización, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo o derivado de anticuerpo, cuando se une a IGF-1R, reduce la cantidad de IGF-1 y/o IGF-2 que se une al IGF-1R. En otra realización, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo o derivado de anticuerpo se une al subdominio LI del dominio extracelular de IGF-1R. En otra realización, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo o derivado de anticuerpo se une al subdominio CR del dominio extracelular de IGF-1R. En otra realización, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo o derivado de anticuerpo se une al subdominio L2 del dominio extracelular de IGF-1R. En otra realización, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo o derivado de anticuerpo se une al subdominio FnIII1 del dominio extracelular de IGF-1R. En otra realización, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo o derivado de anticuerpo se une al subdominio FnIII2-ID del dominio extracelular de IGF-1R. En otra realización, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo o derivado de anticuerpo se une al subdominio FnIII del dominio extracelular de IGF-1R. (Los subdominios extracelulares de IGF-1R se definen en el Ejemplo 12, a continuación). En otra realización, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo o derivado de anticuerpo se une a más de un dominio extracelular de IGF-1R. Ejemplos no limitantes de anticuerpos anti-IGF-1R que se pueden usar en los métodos como se reivindica o divulga en el presente documento, incluyen cada uno de los anticuerpos identificados en este documento como L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20, H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48,

L49H49, L50H50, L51H51 y L52H52, y los fragmentos de unión a IGF-1R y derivados de los mismos. Otros ejemplos no limitantes de anticuerpos anti-IGF-1R para su uso en los métodos de la presente divulgación incluyen los descritos en las publicaciones de solicitud de patente N.º 06/0040358 (publicada el 23 de febrero de 2006), 05/0008642 (publicada el 13 de enero de 2005), 04/0228859 (publicada el 18 de noviembre de 2004), *por ejemplo*, el anticuerpo 1A (Depósito de DSMZ N.º DSM ACC 2586), el anticuerpo 8 (Depósito de DSMZ N.º DSM ACC 2589), el anticuerpo 23 (Depósito de DSMZ N.º DSM ACC 2588) y el anticuerpo 18 como se describe en esos documentos; Las publicaciones PCT N.º WO 06/138729 (publicada el 28 de diciembre de 2006), WO 05/016970 (publicada el 24 de febrero de 2005), y Lu et al., 2004, J Biol Chem. 279:2856-65, *por ejemplo*, los anticuerpos 2F8, A12 y IMC-A12 como se describe en esos documentos; Las publicaciones PCT N.º WO 07/012614 (publicada el 1 de febrero de 2007), WO 07/000328 (publicada el 4 de enero de 2007), WO 06/013472 (publicada el 9 de febrero de 2006), 05/058967 (publicada el 30 de junio de 2005), 03/059951 (publicada el 24 de julio de 2003), La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N.º 05/0084906 (publicada el 21 de abril de 2005), *por ejemplo*, anticuerpo 7C10, anticuerpo quimérico C7C10, anticuerpo h7C10, anticuerpo 7H2M, anticuerpo quimérico *7C10, anticuerpo GM 607, anticuerpo humanizado 7C10 versión 1, anticuerpo humanizado 7C10 versión 2, anticuerpo humanizado 7C10 versión 3 y anticuerpo 7H2HM, como se describe en esos documentos; La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N.º 05/0249728 (publicada el 10 de noviembre de 2005), 05/0186203 (publicada el 25 de agosto de 2005), 04/0265307 (publicada el 30 de diciembre de 2004), 03/0235582 (publicada el 25 de diciembre de 2003), Maloney et al., 2003, Cancer Res. 63:5073-83, *por ejemplo*, anticuerpo EM164, EM164 con superficie modificada, EM164 humanizado, huEM164, v1.0, huEM164, v1.1, huEM164 v1.2 y huEM164 v1.3, como se describe en esos documentos; La Patente de los Estados Unidos N.º 7.037.498 (expedida el 2 de mayo de 2006), la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N.º 05/0244408 (publicada el miércoles, 30 de noviembre de 2005), 04/0086503 (publicada el 6 de mayo de 2004), Cohen, et al., 2005, Clinical Cancer Res. 11:2063-73, *por ejemplo*, anticuerpo CP-751.871, cada uno de los anticuerpos producidos por los hibridomas que tienen los números de acceso de ATCC PTA-2792, PTA-2788, PTA-2790, PTA-2791, PTA-2789, PTA-2793 y anticuerpos 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2 y 4.17.3, como se describe en esos documentos; la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N.º 05/0136063 (publicada el 23 de junio de 2005), 04/0018191 (publicada el 29 de enero de 2004), *p.ej.* anticuerpo 19D12 y un anticuerpo que comprende una cadena pesada codificada por un polinucleótido en el plásmido 15H12/19D12 HCA (γ4), depositado en la ATCC con el número PTA-5214, y una cadena ligera codificada por un polinucleótido en el plásmido 15H12/19D12 LCF (k), depositado en la ATCC con el número PTA-5220, como se describe en esos documentos; la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N.º 04/0202655 (publicada el 14 de octubre de 2004), *por ejemplo*, los anticuerpos PINT-6A1, PINT-7A2, PINT-7A4, PINT-7A5, PINT-7A6, PINT-8A1, PINT-9A2, PINT-11A1, PINT-11A2, PINT-11A3, PINT-11A4, PINT-11A5, PINT-11A7, PINT-11A12, PINT-12A1, PINT-12A2, PINT-12A3, PINT-12A4 y PINT-12A5, como se describe en esos documentos; la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N.º 07/0243194 (publicada el 18 de octubre de 2007), *por ejemplo*, los anticuerpos M13-C06, M14-G11, M14-C03, M14-B01, M12-E01, y M12-G04, y anticuerpos producidos por los hibridomas P2A7.3E11, 20C8.3B8, P1A2.2B11, 20D8.24B11, P1E2.3B12 y P1G10.2B8. También son adecuados para su uso los anticuerpos, fragmentos de anticuerpos o derivados de anticuerpos que compiten por la unión al receptor de IGF-1 con uno de los anticuerpos mencionados anteriormente. En una realización, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo, o derivado de anticuerpo, se une al mismo epítipo que uno de los anticuerpos mencionados anteriormente, o a un epítipo que se superpone con el epítipo de uno de los anticuerpos mencionados anteriormente.

En realizaciones particulares, los métodos como se reivindican o divulgan en el presente documento implican poner en contacto IGF-1R endógeno con una proteína de unión a antígeno de unión a IGF-1R, *por ejemplo*, a través de la administración a un sujeto o en un procedimiento *ex vivo*.

El término "tratamiento" abarca el alivio o la prevención de al menos un síntoma u otro aspecto de un trastorno, o la reducción de la gravedad de la enfermedad, y similares. Un tratamiento no necesita efectuar una cura completa, o erradicar todos los síntomas o manifestaciones de una enfermedad, para constituir una terapia viable. Como se reconoce en el campo pertinente, los fármacos u otros tratamientos empleados como agentes terapéuticos pueden reducir la gravedad de un estado de enfermedad determinado, pero no es necesario que se eliminen todas las manifestaciones de la enfermedad para que se consideren terapéuticamente útiles. De manera similar, un tratamiento administrado profilácticamente no necesita ser completamente eficaz para prevenir la aparición de una afección para constituir un agente profiláctico viable. Simplemente reduciendo el impacto de una enfermedad (por ejemplo, reduciendo el número o la gravedad de sus síntomas, retrasando la aparición de la afección, acelerando la reducción de los síntomas, aumentando la eficacia de otro tratamiento o produciendo otro efecto beneficioso), o reduciendo la probabilidad de que la enfermedad ocurra en un sujeto, es suficiente. Los tratamientos terapéuticamente útiles también incluyen tratamientos que son eficaces en algunos pacientes, pero no en otros. Una realización está dirigida a un método que comprende administrar a un paciente un antagonista de IGF-1R en una cantidad y durante un tiempo suficiente para inducir una mejora sostenida con respecto al momento inicial de un indicador que refleja la gravedad del trastorno particular.

El progreso de un curso de tratamiento se puede controlar o medir usando cualquier técnica adecuada. Para tratar un tumor, tales técnicas incluyen la detección del tamaño, o cambio en el tamaño, del tumor. El tamaño del tumor se puede medir por su longitud, circunferencia, volumen, *etc.*, según se determine o estime utilizando cualquier técnica adecuada, incluida la observación directa, técnicas radiológicas y similares. En determinadas realizaciones, el

progreso del tratamiento se monitoriza utilizando las técnicas y criterios RECIST (Therasse et al. 2000, J Natl Cancer Inst. 92:205-16). El progreso del tratamiento también se puede controlar de otras maneras, por ejemplo, determinando la salud relativa o el vigor del tejido tumoral, *por ejemplo*, midiendo la captación de glucosa del tumor mediante una exploración PET, o controlando un aspecto del tumor que se correlaciona con la salud o el vigor del tejido tumoral, o con la eficacia del tratamiento. Ejemplos de tales aspectos del tumor incluyen niveles de expresión de genes o proteínas particulares, estados de fosforilación u otras modificaciones postraduccionales de proteínas particulares y similares.

Como se entiende en el campo pertinente, las composiciones farmacéuticas que comprenden las moléculas como se reivindica o divulga en el presente documento se administran a un sujeto de una manera apropiada para la indicación. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar mediante cualquier técnica adecuada, incluyendo, pero sin limitación, por vía parenteral, vía tópica o por inhalación. Si se inyectan, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar, por ejemplo, por vía intraarticular, intravenosa, intramuscular, intralesional, intraperitoneal o subcutánea, mediante inyección de bolo o infusión continua. Se contempla la administración localizada, *por ejemplo*, en un sitio de enfermedad o lesión, como la administración transdérmica y la liberación sostenida desde implantes. La administración por inhalación incluye, por ejemplo, la inhalación nasal u oral, el uso de un nebulizador, inhalación del antagonista en forma de aerosol, y similares. Otras alternativas incluyen gotas para los ojos; preparaciones orales que incluyen píldoras, jarabes, pastillas o chicles; y preparaciones tópicas como lociones, geles, sprays y ungüentos.

También se contempla el uso de composiciones farmacéuticas en procedimientos *ex vivo*. Por ejemplo, la sangre de un paciente u otro fluido corporal puede ponerse en contacto con un inhibidor de la señalización de IGF-1R *ex vivo*. El inhibidor puede estar unido a una matriz insoluble adecuada o material de soporte sólido.

Los inhibidores de señalización de IGF-1R como se reivindican o divulgan en el presente documento pueden administrarse en forma de una composición que comprende uno o más componentes adicionales tales como un vehículo, excipiente o diluyente fisiológicamente aceptable. Opcionalmente, la composición comprende además uno o más agentes fisiológicamente activos, por ejemplo, un segundo inhibidor de señalización de IGF-1R, una sustancia antiangiogénica, una sustancia quimioterapéutica, una sustancia analgésica, *etc.*, cuyos ejemplos no exclusivos se proporcionan en el presente documento. En diversas realizaciones particulares, la composición comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis agentes fisiológicamente activos además de una proteína de unión a antígeno de unión a IGF-1R

En una realización, la composición farmacéutica comprende un inhibidor de la señalización de IGF-1R junto con una o más sustancias seleccionadas del grupo que consiste en un tampón, un antioxidante tal como ácido ascórbico, un polipéptido de bajo peso molecular (tal como aquellos que tienen menos de 10 aminoácidos), una proteína, un aminoácido, un hidrato de carbono tal como glucosa, sacarosa o dextrinas, un agente quelante tal como EDTA, glutatión, un estabilizador y un excipiente. La solución salina tamponada neutra o la solución salina mezclada con albúmina de suero coespecífica son ejemplos de diluyentes apropiados. De acuerdo con los estándares apropiados de la industria, también se pueden añadir conservantes tales como el alcohol bencílico. La composición se puede formular como un liofilizado usando soluciones de excipientes apropiadas (*por ejemplo*, sacarosa) como diluyentes. Los componentes adecuados no son tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas. Otros ejemplos de componentes que pueden emplearse en formulaciones farmacéuticas se presentan en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 16ª edición. (1980) y 20ª Ed. (2000), Mack Publishing Company, Easton, PA.

Los kits para uso médico incluyen una sustancia inhibidora del receptor de IGF-1 como se reivindica o divulga en el presente documento y un marcador u otras instrucciones para su uso en el tratamiento de cualquiera de las afecciones que se analizan en el presente documento. En una realización, el kit incluye una preparación estéril de uno o más inhibidores de la señalización de IGF-1R, que puede estar en forma de una composición como se divulga anteriormente, y puede estar en uno o más viales.

Las dosis y la frecuencia de administración pueden variar de acuerdo con factores tales como la vía de administración, las proteínas de unión a antígeno particulares empleadas, la naturaleza y la gravedad de la enfermedad a tratar, si la afección es aguda o crónica, y el tamaño y el estado general del sujeto. Las dosis apropiadas se pueden determinar mediante procedimientos conocidos en la técnica pertinente, *por ejemplo*, en ensayos clínicos que pueden implicar estudios de aumento de la dosis. "Dosificación intermitente" se refiere a los métodos de administración a un sujeto de un compuesto terapéutico (por ejemplo, un inhibidor de la señalización de IGF-1R) en dosis múltiples, en donde hay un intervalo de tiempo entre la administración de una dosis particular y cualquier dosis posterior. Se puede utilizar cualquier régimen de dosificación siempre que sea terapéuticamente eficaz o esté justificado médicamente. El intervalo entre dosis consecutivas puede ser muy corto, del orden de segundos o minutos, o más largo, del orden de horas, días, semanas, meses o incluso años. El intervalo puede ser el mismo entre cada dosis, por ejemplo, una dosis por semana o mes o puede variar de una dosis a otra. Asimismo, la cantidad del compuesto terapéuticamente activo (por ejemplo, un inhibidor de la señalización de IGF-1R o agente quimioterapéutico) puede variar de una dosis a otra. En una realización, el período entre las dosis consecutivas y la cantidad de una sustancia terapéuticamente activa en cada dosis se seleccionan para mantener un parámetro de interés farmacodinámico o farmacocinético (por ejemplo, la concentración sérica de dicha sustancia o el porcentaje

de reducción en la actividad de señalización de IGF-1R) dentro de un intervalo deseado. En otra realización, el intervalo entre las dosis y la cantidad de sustancia terapéuticamente activa varía según otros criterios (por ejemplo, la respuesta objetiva o subjetiva del sujeto al curso del tratamiento).

- 5 En otras realizaciones, la sustancia inhibidora de la señal de IGF-1R de la invención se administra durante un período de al menos un mes o más, *por ejemplo*, durante uno, dos o tres meses, seis meses, un año, durante varios años, o incluso de manera indefinida. Para tratar afecciones crónicas, en general, es más eficaz el tratamiento a largo plazo. Sin embargo, para tratar afecciones agudas, la administración durante períodos más cortos, *por ejemplo*, de una a seis semanas, puede ser suficiente. En general, la sustancia inhibidora de la señalización de IGF-1R de la invención se administra hasta que el paciente manifieste un grado de mejora médicamente relevante o deseable con respecto al momento inicial para el indicador o los indicadores escogidos.

15 Las realizaciones particulares de la presente invención implican administrar una sustancia inhibidora de IGF-1R en una dosis de aproximadamente 1 ng de proteína de unión a antígeno por kg de masa del sujeto por dosis ("1 ng/kg/dosis") a aproximadamente 50 mg/kg/dosis, más preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg/dosis a aproximadamente 30 mg/kg/dosis, y lo más preferentemente de aproximadamente 10 mg/kg/dosis a aproximadamente 20 mg/kg/dosis, a un sujeto. En realizaciones adicionales, la sustancia inhibidora de IGF-1R se administra a adultos una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez por semana, dos veces por semana o tres o más veces por semana, para tratar una enfermedad, afección o trastorno mediados por IGF-1 y/o IGF-2, *por ejemplo*, un trastorno médico divulgado en el presente documento. Si se inyecta, la cantidad eficaz de sustancia inhibidora de IGF-1R por dosis para adultos puede variar de 1-20 mg/m², y preferentemente es de aproximadamente 5-12 mg/m². Como alternativa, se puede administrar una dosis fija; la cantidad puede variar de 5-100 mg/dosis. Un intervalo para una dosis fija es de aproximadamente 20-30 mg por dosis. En una realización de la invención, una dosis fija de 25 mg/dosis se administra de manera repetida mediante inyección. Si se utiliza una vía de administración diferente a la inyección, la dosis se ajusta de acuerdo con las prácticas médicas convencionales. Un ejemplo de un régimen terapéutico implica inyectar una dosis de aproximadamente 20-30 mg de sustancia inhibidora de IGF-1R de una a tres veces por semana durante un período de al menos tres semanas, aunque puede ser necesario el tratamiento durante períodos más prolongados para inducir el grado de mejora deseado. Para sujetos pediátricos (edad 4-17), un régimen adecuado ejemplar implica la inyección subcutánea de 0,4 mg/kg, hasta una dosis máxima de 25 mg de sustancia inhibidora de IGF-1R administrada dos o tres veces por semana.

25 Las realizaciones particulares de los métodos proporcionados en el presente documento implican la inyección subcutánea de 0,5 mg a 500 mg, preferentemente de 50 a 300 mg, de una proteína de unión a antígeno, una o dos veces por semana. Otra realización está dirigida a la administración pulmonar (*por ejemplo*, mediante un nebulizador) de 3 o más mg de sustancia inhibidora de IGF-1R.

35 Otros ejemplos de regímenes terapéuticos proporcionados en el presente documento comprenden administración subcutánea o intravenosa de una dosis de 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 400 o 500 miligramos de un inhibidor de IGF-1R de la presente invención por kilogramo de masa corporal del sujeto (mg/kg). La dosis se puede administrar una vez al sujeto, o más de una vez en un cierto intervalo, por ejemplo, una vez al día, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, tres veces al mes, dos veces al mes, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada seis meses o una vez al año. La duración del tratamiento, y cualquier cambio en la dosis y/o la frecuencia del tratamiento, se pueden alterar o variar durante el curso del tratamiento para satisfacer las necesidades particulares del sujeto.

45 En otra realización, una proteína de unión a antígeno se administra al sujeto en una cantidad y durante un tiempo suficiente para inducir una mejora, preferentemente una mejora sostenida, en al menos un indicador que refleja la gravedad del trastorno que se está tratando. Se pueden evaluar varios indicadores que reflejan la extensión de la dolencia, enfermedad o afección del sujeto para determinar si la cantidad y la duración del tratamiento son suficientes. Dichos indicadores incluyen, por ejemplo, indicadores clínicamente reconocidos de la gravedad de la enfermedad, los síntomas o las manifestaciones del trastorno en cuestión. En una realización, una mejora se considera sostenida si el sujeto muestra la mejora en al menos dos ocasiones separadas por dos a cuatro semanas. El grado de mejoría generalmente lo determina un médico, que puede tomar esta determinación basándose en los signos, síntomas, biopsias u otros resultados de las pruebas, y que también puede emplear cuestionarios que se administran al sujeto, tales como cuestionarios de calidad de vida desarrollados para una enfermedad dada. Una mejora en la afección de un sujeto puede ser aquella que es, por ejemplo, detectada, medida o cuantificada por un médico u otro proveedor de atención médica utilizando cualquier técnica apropiada. Tales técnicas incluyen, aunque sin limitación, observar al sujeto, examinar al sujeto o una muestra tomada del sujeto y recavar del sujeto, directa o indirectamente, las impresiones del sujeto sobre la afección del sujeto. Dichas impresiones pueden relacionarse con cualquier aspecto de la salud o el bienestar del sujeto, en particular con aquellos aspectos que se ven afectados directa o indirectamente por la enfermedad tumoral del sujeto. Ejemplos de tales aspectos incluyen, aunque sin limitación, dolor, malestar, sueño, apetito, sed, movilidad, resistencia, flexibilidad y estado mental.

65 Los niveles elevados de IGF-1 y/o IGF-2 se asocian con varios trastornos, incluyendo, por ejemplo, cáncer (*por ejemplo*, cánceres de pulmón, próstata, mama y colon), y acromegalia y otros trastornos de crecimiento excesivo

(*por ejemplo*, niños constitucionalmente altos). Los sujetos con un trastorno dado pueden analizarse para identificar a aquellos individuos que tienen niveles elevados de IGF-1 y/o IGF-2, identificando, de este modo, a los sujetos que más pueden beneficiarse del tratamiento con un inhibidor de señalización de IGF-1R. Por lo tanto, los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento comprenden opcionalmente un primer paso para medir los niveles de IGF-1 y/o IGF-2 de un sujeto. Se puede administrar una proteína de unión a antígeno a un sujeto en el que los niveles de IGF-1 y/o IGF-2 se encuentran elevados por encima de un nivel normal o deseable.

Los niveles de un sujeto de IGF-1 y/o IGF-2 pueden controlarse antes, durante y/o después del tratamiento con una proteína de unión a antígeno, para detectar cambios, si los hubiera, en sus niveles. Para algunos trastornos, la incidencia de niveles elevados de IGF-1 y/o IGF-2 puede variar de acuerdo con factores tales como la etapa de la enfermedad o la forma particular de la enfermedad. Se pueden emplear técnicas conocidas para medir los niveles de IGF-1 y/o IGF-2, *por ejemplo*, en el suero de un sujeto. Los niveles de IGF-1 y/o IGF-2 en muestras de sangre pueden medirse utilizando cualquier técnica adecuada, por ejemplo, ELISA.

Las realizaciones particulares de los métodos y composiciones como se reivindican o divulgan en el presente documento implican el uso de una proteína de unión a antígeno y uno o más antagonistas de IGF-1R adicionales, por ejemplo, dos o más proteínas de unión a antígeno como se reivindican o divulgan en el presente documento, o una proteína de unión a antígeno se reivindica o divulga en el presente documento y uno o más antagonistas de IGF-1R. En realizaciones adicionales, la proteína de unión al antígeno se administra sola o en combinación con otros agentes útiles para tratar la afección con la que se ve afectado el paciente. Ejemplos de tales agentes incluyen fármacos tanto proteicos como no proteicos. Cuando se administran de forma simultánea múltiples agentes terapéuticos, las dosis se pueden ajustar en consecuencia, como se reconoce en el campo pertinente. La "administración conjunta" y la terapia de combinación no se limitan a la administración simultánea, sino que también incluyen regímenes de tratamiento en los que se administra una proteína de unión a antígeno al menos una vez durante un curso de tratamiento que implica administrar al paciente otro agente terapéutico.

Ejemplos de otros agentes que pueden administrarse conjuntamente con una proteína de unión a antígeno son otras proteínas de unión a antígeno o polipéptidos terapéuticos que se eligen de acuerdo con la afección particular a tratar. Como alternativa, los fármacos no proteínicos que son útiles para tratar una de las afecciones particulares analizadas anteriormente pueden administrarse conjuntamente con un antagonista de IGF-1R.

Terapia de combinación

En otro aspecto, como se reivindica o se divulga en el presente documento, se proporciona un método para tratar a un sujeto con una proteína de unión a antígeno que inhibe IGF-1R y uno o más tratamientos diferentes. En una realización, dicha terapia de combinación logra una sinergia o un efecto aditivo, por ejemplo, atacando múltiples sitios o dianas moleculares en un tumor. Los tipos de terapias de combinación que se pueden usar en relación con la presente invención o divulgación incluyen inhibir o activar (según corresponda) múltiples nodos en una única vía relacionada con la enfermedad, múltiples vías en una célula diana y múltiples tipos celulares dentro de un tejido diana (*por ejemplo*, dentro de un tumor). Por ejemplo, un inhibidor de IGF-1R como se reivindica o divulga en el presente documento puede combinarse con un tratamiento que inhibe IGF-1, promueve la apoptosis, inhibe la angiogénesis o inhibe los macrófagos. En otra realización, un agente dirigido, que, cuando se usa por sí solo, no logra provocar un efecto terapéuticamente deseado, podría usarse para, por ejemplo, sensibilizar células cancerosas o aumentar el efecto del tratamiento de otros agentes. En otra realización, un inhibidor de IGF-1R como se reivindica o divulga en el presente documento se usa en combinación con un fármaco citotóxico u otro agente dirigido que induce la apoptosis. En otra realización, se usa un inhibidor de IGF-1R en combinación con uno o más agentes que inhiben diferentes dianas que están involucradas en la supervivencia celular (*por ejemplo*, PKB, mTOR), diferentes tirosina quinasas receptoras (*por ejemplo*, ErbB1, ErbB2, c-Met, c-kit), o diferentes tipos celulares (*por ejemplo*, inhibidores de KDR, c-fms). En otra realización, un inhibidor de IGF-1R como se reivindica o divulga en el presente documento, se agrega al estándar de cuidado existente para una afección particular. Ejemplos de agentes terapéuticos incluyen, aunque sin limitación, gemcitabina, taxol, taxotere y CPT-11.

En otra realización, un método de terapia de combinación comprende administrar al sujeto dos, tres, cuatro, cinco, seis, o más de los agonistas o antagonistas de IGF-1R descritos en el presente documento. En otra realización, el método comprende administrar al sujeto dos o más tratamientos que juntos inhiben o activan (directa o indirectamente) la transducción de señales mediada por IGF-1R. Ejemplos de tales métodos incluyen el uso de combinaciones de dos o más proteínas de unión al antígeno inhibidoras de IGF-1R, de una proteína de unión a antígeno inhibidora de IGF-1R y uno o más agonistas o antagonistas de IGF-1, IGF-2 y/o IGF-1R (p. ej., polipéptidos de unión a IGF-1 y/o IGF-2, polipéptidos de unión a IGF-1R, derivados de IGF-1 y/o IGF-2, anticuerpos anti-IGF-1 y/o IGF-2, ácidos nucleicos antisentido contra IGF-1, IGF-2 y/o IGF-1R, u otras moléculas que se unen a los polipéptidos o ácidos nucleicos de IGF-1, IGF-2 y/o IGF-1R), o de una proteína de unión a antígeno inhibidora de IGF-1R y uno o más tratamientos diferentes (*por ejemplo*, cirugía, ultrasonidos, radioterapia, quimioterapia o tratamiento con otro agente anticanceroso), tal como se describe, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. N° 5.473.054 (expedida el 5 de diciembre de 1995), 6.051.593 (expedida el 18 de abril de 2000), 6.084.085 (expedida el 4 de julio de 2000), 6.506.763 (expedida el 14 de enero de 2003), Las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos números 03/0092631 (publicada el 15 de mayo de 2003), 03/0165502 (publicada el 4 de sept. de

2003), 03/0235582 (publicada el 25 de diciembre de 2003), 04/0886503 (publicada el 6 de mayo de 2004), 05/0272637 (publicada el 8 de diciembre de 2005), Las publicaciones PCT N° de Ser.WO 99/60023 (publicada el 25 de noviembre de 1999), WO 02/053596 (publicada el 11 de julio de 2002), WO 02/072780 (publicada el 19 de sept. de 2002), WO 03/027246 (publicada el 3 de marzo de 2003), WO 03/020698 (publicada el 13 de marzo de 2003),
 5 WO 03/059951 (publicada el 24 de julio de 2003), WO 03/100008 (publicada el 4 de diciembre de 2003), WO 03/106621 (publicada el 24 de diciembre de 2003), WO 04/071529 (publicada el 26 de agosto de 2004), WO 04/083248 (publicada el 30 de sept. de 2004), WO 04/087756 (publicada el 14 de oct. de 2004), WO 05/112969 (publicada el 1 de diciembre de 2005), Kull et al., 1983, J Biol Chem 258:6561-66, Flier et al., 1986, Proc Natl Acad Sci USA 83:664-668, Conover et al., 1987, J Cell Physiol 133:560-66, Rohlik et al., 1987, Biochem Biophys Res
 10 Comm 149:276-81, Arteaga et al., 1989, J Clinical Investigation 84:1418-23, Arteaga et al., 1989, Cancer Res 49:6237-41, Gansler et al., 1989, American J Pathol 135:961-66, Gustafson et al., 1990, J Biol Chem 265:18663-67, Steele-Perkins et al., 1990, Biochem Biophys Res Comm 171:1244-51, Cullen et al., 1992, Mol Endocrinol 6:91-100, Soos et al., 1992, J Biol Chem 267:12955-63, Xiong et al., 1992, Proc Natl Acad Sci USA 89:5356-60, Brunner et al., 1993, Euro J Cancer 29A:562-69, Furlanetto et al., 1993, Cancer Res 53:2522-26, Li et al., 1993, Biochem Biophys Res Comm 196:92-98, Kalebic et al., 1994, Cancer Res 54:5531-34, Lahm et al., 1994, Intl J Cancer 58:452-59, Zia et al., 1996, J Cell Biochem Supp 24:269-75, Jansson et al., 1997, J Biol Chem 272:8189-97, Scotlandi et al., 1998, Cancer Res 58:4127-31, Logie *et al.*, 1999, Li et al., 2000, Cancer Immunol Immunotherapy 49:243-52, J Mol Endocrinol 23:23-32, De Meyts et al., 2002, Nature Reviews 1:769-83, Hailey et al., 2002, Mol Cancer Therapeutics 1:1349-53, Maloney et al., 2003, Cancer Research 63:5073-83, Burtrum et al., 2003, Cancer Research 63:8912-21 y
 20 Karavitaki et al., 2004, Hormones 3:27-36, pueden emplearse en métodos y composiciones como se reivindica o se describe en el presente documento. Además, se pueden usar uno o más anticuerpos o derivados de anticuerpos anti-IGF-1R en combinación con una o más moléculas u otros tratamientos, en donde la(s) otra(s) molécula(s) y/o el(los) tratamiento(s) no se unen directamente a o no afectan a IGF-1R, IGF-1 o IGF-2, pero cuya combinación es efectiva para tratar o prevenir una afección, tal como cáncer o un trastorno de crecimiento excesivo (*por ejemplo*, acromegalia). En una realización, una o más de la(s) molécula(s) y/o tratamiento(s) trata(n) o previene(n) una afección causada por una o más de la otra(s) molécula(s) o tratamiento(s) en el curso de la terapia, *por ejemplo*, náuseas, fatiga, alopecia, caquexia, insomnio, *etc.* En todos los casos en los que se utiliza una combinación de moléculas y/u otros tratamientos, la(s) molécula(s) individual(es) y/o el(los) tratamiento(s) pueden administrarse en cualquier orden, durante cualquier período de tiempo, lo que es eficaz, *por ejemplo*, simultáneamente, consecutivamente, o alternativamente. En una realización, el método de tratamiento comprende completar un primer curso de tratamiento con una molécula u otro tratamiento antes de comenzar un segundo curso de tratamiento. El tiempo transcurrido entre el final del primer curso de tratamiento y el comienzo del segundo curso de tratamiento puede ser cualquier período de tiempo que permita que el curso total de la terapia sea eficaz, *por ejemplo*, segundos, minutos, horas, días, semanas, meses o incluso años.

35 En otra realización, el método comprende administrar uno o más de los antagonistas de IGF-1R descritos en el presente documento y uno o más tratamientos diferentes (*por ejemplo*, un tratamiento terapéutico o paliativo), *por ejemplo*, tratamientos anticancerosos (como cirugía, ultrasonido, radioterapia, quimioterapia o tratamiento con otro agente anticancerígeno). Cuando un método comprende administrar más de un tratamiento a un sujeto, debe entenderse que el orden, el tiempo, el número, la concentración y el volumen de las administraciones están limitados solo por los requisitos médicos y las limitaciones del tratamiento, *es decir*, dos tratamientos se pueden administrar al sujeto, *por ejemplo*, simultáneamente, consecutivamente, alternativamente o de acuerdo con cualquier otro régimen. Ejemplos de agentes que pueden administrarse en combinación con los antagonistas de IGF-1R descritos en el presente documento incluyen, aunque sin limitación, agentes estimulantes de neutrófilos, irinotecán, SN-38, gemcitabina, herstatina, o un derivado de herstatina de unión a IGF-1R (como se describe, *por ejemplo*, en la publicación de solicitud de patente N.º 05/0272637), AVASTIN® (Genentech, South San Francisco, CA), HERCEPTIN® (Genentech), RITUXAN® (Genentech), ARIMIDEX® (AstraZeneca, Wilmington, DE), IRESSA® (AstraZeneca), BEXXAR® (Corixa, Seattle, WA), ZEVALIN® (Biogen Idec, Cambridge, MA), ERBITUX® (Imclone Systems Inc., Nueva York, NY), GEMZAR® (Eli Lilly and Co., Indianápolis, IN), CAMPTOSAR® (Pfizer, Nueva York, NY), GLEEVEC® (Novartis), SU-11248 (Pfizer), BMS-354825 (Bristol-Myers Squibb), VECTIBIX™ (Abgenix, Fremont, CA/Amgen Inc., Thousand Oaks, CA) y denosumab (Amgen Inc., Thousand Oaks, CA).

En otra realización, se proporciona una terapia de combinación para tratar una enfermedad tumoral que comprende administrar a un sujeto un inhibidor de la señalización del receptor de IGF-1 antes, durante o después del
 55 tratamiento del sujeto con un inhibidor de la señalización de RAS, *por ejemplo*, un inhibidor de KRAS, NRAS, o HRAS. Se puede usar cualquier inhibidor de la actividad de RAS. Ejemplos de tipos de inhibidores de RAS incluyen oligonucleótidos antisentido, ARN de interferencia, inhibición de la modificación o el procesamiento postraduccional de RAS (*por ejemplo*, inhibidores de la farnesiltransferasa (FTI), como los peptidomiméticos CAAX como FTI-276 y FTI-277, y no peptidomiméticos como tipifarnib (R115777), lonafarnib (SCH663366) y BMS-214662), inhibidores de la geranilgeraniltransferasa (GGTI), combinación FTI/GGTI, inhibidores de la escisión metilación o palmitoilación proteolítica de RAS, enfoques inmunológicos (*por ejemplo*, vacunación contra un mutante RAS activado), inhibidores de péptidos RAS mutantes e inhibidores de los efectores de RAS cadena abajo, tal como la quinasa Raf (*por ejemplo*, BAY 43-9006), MEK (*por ejemplo*, CI-1040, PD0325901 y ARRY-142886) y mTOR (*por ejemplo*, rapamicina, CCI-779, RAD001 y AP23573). Véase Friday et al., 2005, Biochim Biophys Acta 1756:127-44.

65 Los ejemplos siguientes, tanto reales como pronósticos, se proporcionan con el propósito de ilustrar realizaciones o

características específicas de la presente invención y no limitan su alcance.

EJEMPLO 1: Preparación de Anticuerpos

5 Este ejemplo demuestra un método para preparar anticuerpos que reconocen el receptor de IGF-1.
 Los polipéptidos del receptor de IGF-1 pueden emplearse como inmunógenos para generar anticuerpos
 monoclonales mediante técnicas convencionales. Se reconoce que se pueden emplear polipéptidos en diversas
 formas como inmunógenos, *por ejemplo*, proteínas de longitud completa, fragmentos de las mismas, proteínas de
 10 fusión de las mismas, tales como fusiones Fc, células que expresan la proteína recombinante en la superficie celular,
etc.

Para resumir un ejemplo de tal procedimiento, un inmunógeno de IGF-1R emulsionado en adyuvante completo de
 Freund se inyecta por vía subcutánea en ratas Lewis, en cantidades que oscilan entre 10-100 µl. Tres semanas
 15 después, los animales inmunizados se refuerzan con inmunógeno adicional emulsionado en adyuvante incompleto
 de Freund y se refuerzan cada tres semanas a partir de entonces. Las muestras de suero se toman periódicamente
 por sangrado retro-orbital o escisión de la punta de la cola para analizarlas mediante el análisis de transferencia
 puntual, ELISA (ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas), o la inhibición de la unión de ¹²⁵I-IGF-1 o ¹²⁵I-IGF-2 a
 20 los extractos de células que expresan IGF-1R. Tras la detección de un título de anticuerpo apropiado, los animales
 positivos reciben una inyección intravenosa final de antígeno en solución salina. Tres o cuatro días después, los
 animales se sacrifican, se recogen los esplenocitos y se fusionan con la línea celular de mieloma murino AG8653.
 Las líneas celulares de hibridoma resultantes se colocan en placas de microtitulación en un medio selectivo HAT
 (hipoxantina, aminopterina y timidina) para inhibir la proliferación de células sin fusionar, híbridos de mieloma e
 híbridos de células de bazo.

25 Se analizan los clones de hibridoma generados de este modo, para determinar la reactividad con IGF-1R. El análisis
 inicial de los sobrenadantes de hibridoma utiliza una captura de anticuerpos y la unión del receptor ¹²⁵I-IGF-1
 parcialmente purificado. Los hibridomas que son positivos en este método de análisis se prueban mediante una
 captura de anticuerpos modificada para detectar líneas celulares de hibridomas que producen anticuerpos
 bloqueantes. De este modo se detectan los hibridomas que secretan un anticuerpo monoclonal capaz de inhibir la
 30 unión de ¹²⁵I-IGF-1 a células que expresan IGF-1R. Dichos hibridomas se inyectan, a continuación, en las cavidades
 peritoneales de ratones atímicos para producir líquido ascítico que contiene altas concentraciones (>1 mg/ml) de
 anticuerpo monoclonal anti-IGF-1R. Los anticuerpos monoclonales resultantes pueden purificarse por precipitación
 con sulfato de amonio seguida de cromatografía de exclusión en gel y/o cromatografía de afinidad basada en la
 unión del anticuerpo a la proteína G.

35 Se pueden usar métodos similares para generar anticuerpos humanos en ratones transgénicos. Véase, *por ejemplo*,
 Chen *et al.*, 1993, Internat. Immunol. 5: 647-56; Chen *et al.*, 1993, EMBO J. 12: 821-30; Choi *et al.*, 1993, Nature
 Genetics 4: 117-23; Fishwild *et al.*, 1996, Nature Biotech. 14: 845-51; Harding *et al.*, 1995, Annals New York Acad.
 Sci.; Lonberg *et al.*, 1994, Nature 368: 856-59; Lonberg, 1994, Handbook Exper.1 Pharmacol. 113: 49-101; Lonberg
 40 *et al.*, 1995, Internat. Rev. Immunol. 13: 65-93; Morrison, 1994, Nature 368: 812-13; Neuberger, 1996, Nature Biotech.
 14: 826; Taylor *et al.*, 1992, Nuc. Acids Res. 20: 6287-95; Taylor *et al.*, 1994, Internat. Immunol. 6: 579-91; Tomizuka
et al., 1997, Nature Genetics 16: 133-43; Tomizuka *et al.*, 2000, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 97: 722-27; Tuailon *et al.*,
 1993, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 90: 3720-24; Tuailon *et al.*, 1994, J. Immunol. 152: 2912-20; Russel *et al.*, 2000,
 Infection and Immunity April 2000: 1820-26; Gallo *et al.*, 2000, Eur. J. Immunol. 30: 534-40; Davis *et al.*, 1999,
 45 Cancer Metastasis Rev. 18:421-25; Green, 1999, J. Immunol. Methods 231:11-23; Jakobovits, 1998, Advanced Drug
 Delivery Rev. 31:33-42; Green *et al.*, 1998, J. Exp. Med. 188: 483-95; Jakobovits, 1998, Exp. Opin. Invest. Drugs 7:
 607-14; Tsuda *et al.*, 1997, Genomics 42: 413-21; Mendez *et al.*, 1997, Nature Genetics 15: 146-56; Jakobovits,
 1996, Weir's Handbook of Experimental Immunology, The Integrated Immune System Vol. IV, 194.1-194.7; Mendez
et al., 1995, Genomics 26: 294-307; Jakobovits, 1994, Current Biol. 4: 761-63; Arbones, 1994, Immunity 1: 247-60;
 50 Green *et al.*, 1994, Nature Genetics 7: 13-21; Jakobovits *et al.*, 1993, Nature 362: 255-58; Jakobovits *et al.*, 1993,
 Proc. Nat. Acad. Sci. USA 90: 2551-55.

EJEMPLO 2: Aislamiento de IGF-1R(ECD)-C3-mulG1 humano

55 Este ejemplo proporciona un método para producir un fragmento soluble de IGF-1R sea útil para generar
 anticuerpos.

Clonación de pDSRα:huIGF-1R(ECD)-C3-mulG1Fc

Se utilizaron los cebadores 2830-36:

60 5' AGCAAGCTTCCACCATGAAGTCTGGCTCCGGAGGAGG 3' SEQ ID NO:256) y 2830-38:
 5' ATTTGTCGACTTCGTCCAGATGGATGAAGTTTTCAT 3', SEQ ID NO:257)

para amplificar la secuencia de ADNc del dominio extracelular de IGF-1R (1-906). Los cebadores incluían una
 secuencia de inicio de la traducción de Kozak (subrayada arriba) que precede al codón de inicio, los sitios de
 65 restricción para la subclonación subsiguiente y un sitio de caspasa-3, que se inserta junto al extremo C del dominio
 extracelular. Se realizó la PCR en un PerkinElmer 2400 (PerkinElmer, Torrance, CA) en las siguientes condiciones: 1

ciclo a 95 °C durante 2 minutos, 23 ciclos a 95°C durante 30 s, 58,5 °C durante 30 segundos y 72 °C durante 3 minutos, y 1 ciclo a 72 °C durante 10 minutos. Las condiciones de reacción finales fueron 1X *pfu* de tampón TURBO® (Stratagene, La Jolla, CA), dNTP 200 µM, 2 µM de cada cebador, 5 U *pfu* de TURBO® (Stratagene) y 1 ng de ADN plantilla. El producto de la PCR se purificó utilizando una columna de Nucleospin Clontech (Clontech, Palo Alto, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, se digirió con *Hind* III y *Sal* I (Roche, Indianápolis, IN) y se purificó en gel. El inserto de IGF-1R humano se ligó a pDSRα-mulgG1 digerido con *Hind*III/*Sal*I. La integridad del inserto se confirmó por secuenciación de ADN. La secuencia de la proteína codificada por el marco de lectura abierto resultante (IGF-1R-C3-muFc) se muestra en la Figura 10. El vector de expresión final, pDSRα:hulGF1R(ECD)-C3-mulgG1Fc, se describe en la Tabla 1.

5
10

Tabla 1

pDSRα:hulGF1R(ECD)-C3-mulgG1Fc	
<u>Base plasmídica</u>	
<u>Número de Par:</u>	
11-3496	HulGF1R (sitio de Caspasa 3)-mulgG1Fc atgaagtctggctccggaggagggtcccccacctcgctgtgggggctcctgtttctctccgccgct

pDSRα:hulGF1R(ECD)-C3-mulg1Fc

Base plasmídica

Número de Par:

ctcgctctggccgacgagtgagaaaatctcgggccaggcatcgacatccgcaacgactatcagca
gctgaagcgccctggagaactgcacgggtatcgagggctacctccacatcctgctcatctccaaggcc
gaggactaccgacgtaccgctcccccaagctcacggcattaccgagtacttctgctgttccgagtg
gctggcctcgagagcctcggagacctctcccaacctcacggctatccgctggaaactctcta
caactacgcccctggtcatctcagatgaccaatctcaaggatattgggctttacaacctgaggaacatt
actcggggggccatcaggattgagaaaaatgctgacctctgtacctctccactgtggactggtcctg
atcctggatcggtgtccaataactacattgtgggaataagcccaaaaggaatgtggggacctgtgt
ccagggaccatggaggagaagccgatgtgtgagaagaccaccatcaacaatgagtacaactaccgc
tgctggaccacaaccgctgccagaaaatgtgccaagcacgtgtgggaagcgggctgcaccga
gaacaatgagtgtccaccccagtgctggcagctgcagcgcctgacaacgacacggcctg
ttagcttggccactactactatgccggtgtctgtgcctgctcccgcccaaacctacaggttt
gagggctggcgtgtgtggaccgtgacttctgcgccaacatcctcagcgcggagagcagcactcc
gaggggtttgtatccacgacggcgagtgcatgcaggagtgccccctgggcttcatccgcaacggca
gccagagcatgactgcatccctgtgaaggtcctgcccgaaggtctgtgaggaagaaaagaaaaca
aagaccattgattctgtacttctgctcagatgctccaaggatgcaccatctcaagggcaattgtcatt
aacatccgacgggggaataacattgttcagagctggagaactcatggggctcagcaggtgtgac
gggctacgtgaagatccgccattctcatgcttgccttctgctccttgccttctaaaaaaccttgcctcatcct
aggagaggagcagctagaagggaattactcctctacgtcctcgacaaccagaactgcagcaactgt
gggactgggaccaccgcaacctgaccatcaaagcagggaaaatgtactttgcttcaatcccaattat
gtgttccgaaattaccgcatggaggaagtgacggggactaaagggcgccaaagcaagggggaca
taaacaccaggaacaacggggagagagcctcctgtgaaagtgcagcctgcatctcactccaccac
cagtcgaagaatgcacatcataacctggcaccggtaccggccccctgactacagggatctcatca
gcttcaccgttactacaaggaagcacccttaagaatgtcacagatgagtgaggcaggatgctgtgcg
gctcaacagctggaacatggtggacgtggacctcccgcccaacaaggacgtggagcccggcatct
tactacatggctgaagccctggactcagtagccgtttacgtcaaggctgtgacctcaccatggtgg
agaacgaccatatccgtggggccaagatgagatctgtacattcgaccaatgcttcagttcctccat
tcccttgagcttcttcagcatgaactcctctctcagttaatcgtgaagtggaaacctccctctctgcc
caacggcaacctgagttactacattgtgcgctggcagcggcagcctcaggacggctacctttaccggc
acaattactgctccaaagacaaaatccccatcaggaaagtatgccgacggcaccatcagattgaggag
gtcacagagaaccccaagactgaggtgtgtgtgggggagaaagggccttctgctgcctgccccaaa
actgaagccgagaagcagccgagaagggaggctgaataccgcaaagtcttgagaatttctctgc
acaactcactctctgcccagacctgaaaggaagcggagagatgtcatgcaagtggccaacaccac
catgtccagccgaagcaggaacaccacggccgagacacctacaacatcactgacctgggaagagct
ggagacagagtaccttcttgagagcagagtgataacaaggagagaactgtcatttctaaccttgc
gctttcacattgtaccgcatcgatatccacagctgcaaccacgaggctgagaagctgggctgcagcg
cctccaactctgctttgcaaggactatgcccgcagaaggagcagatgacattcctgggccagtacgt
gggagccaaggcctgaaaactccatcttttaaagtggccggaacctgagaatccaatggattgattc
taatgtatgaaataaaatcggatcacaagttgaggatcagcagaaatgtgtgtccagacaggaataca
ggaagtatggagggccaagctaaaccggctaaccggggaactacacagcccggattcaggcc
acatctctctgggaatgggtcgtggacagatcctgtgtcttctatgtccagggccaaaacaggatg
aaaacttcatcatctggacgaagtgcaggtgtaagccttgcatagttacagtcaccagaagtatcatct
gtcttcatctcccccaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgtgt
ggtagacatcgaaggatgatcccagggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcaca
cagctcagacgcaaccccgggaggcagttcaacagcacttccgctcagtcagtgaaactcccatc
atgcaccaggactggctcaatggcaaggagtcaaatgcagggtaaacagtgcaacttccctgcccc
catcgagaaaacctctcaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacct
cccaaggagcagatggccaaggataaagtcagctgacctgcatgataacagacttctcctgaaga
cattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaactcagcccacatg
gacacagatggctcttactctgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggagcaggaa
atactttcacctgctctgtttacatgaggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctcccactc
tcttggtaaa (SEQ ID NO:258)

pDSRα:hulGF1R(ECD)-C3-mulgG1Fc	
<u>Base plasmídica</u>	
<u>Número de Par:</u>	
3507 a 4391	Una señal de terminación de transcripción/poliadenilación de la subunidad α de la hormona glicoproteína hipofisaria bovina (α -FSH) (Goodwin et al., 1983, Nucleic Acids Res. 11:6873-82; número de acceso de Genbank X00004)
4600 a 5163	Un minigen de dihidrofolato reductasa (DHFR) de ratón que contiene el promotor de DHFR de ratón endógeno, las secuencias codificantes de ADNc y las señales de terminación de la transcripción/poliadenilación de DHFR (Gasser et al., 1982, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 79:6522-6; Nunberg et al., 1980, Cell 19:355-64; Setzer et al., 1982, J. Biol. Chem. 257:5143-7; McGrogan et al., 1985, J. Biol. Chem. 260:2307-14)
6389 a 7246	Secuencias pBR322 que contienen el gen marcador de resistencia a la ampicilina y el origen para la replicación del plásmido en <i>E. coli</i> (número de registro de Genbank J01749)
7459 a 7802	Un promotor temprano, potenciador y origen de replicación de SV40 (Takebe et al, 1988, Mol. Cell Biol. 8:466-72, número de acceso de Genbank J02400)
7809 a 8065	Un elemento potenciador de la traducción del dominio LTR de HTLV-1 (Seiki et al, 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 80:3618-22, número de acceso de Genbank J02029)
8109 a 8205	Un intrón del SV40 16S, 19S señales de empalme de donante/aceptor (Okayama and Berg, 1983. Mol. Cell Biol. 3:280-9, número de acceso de Genbank J02400)

Expresión de IGF-1R(ECD)-C3-mulgG1Fc humano

Se transfectaron quince microgramos de vector de expresión linealizado pDSR α : hulGF1R(ECD)-C3-mulgG1Fc en células AM-1/D CHO_d utilizando el reactivo de lipofección LT1 (PanVera Corp., Madison, WI) y se cultivaron las células en condiciones para permitir la expresión y secreción de proteínas en el medio celular. Se seleccionaron veinticuatro colonias después de 10-14 días en medio de selección de DHFR (Medio Eagle modificado de Dulbecco (Invitrogen) suplementado con suero bovino fetal dializado al 10%, 1x penicilina-estreptomicina (Invitrogen)) y se evaluaron los niveles de expresión por transferencia Western. Para realizar este ensayo, se agregaron 0,5 ml de medio sin suero a un solo pocillo de células confluentes cultivadas en una placa de 24 pocillos (Falcon). El medio condicionado se recuperó después de 48 h. Las muestras para la transferencia de Western se procesaron en gel de Tris-glicina al 10% (Novex) y se transfirieron en una membrana de nitrocelulosa de 0,45 μ m (Invitrogen), utilizando la célula Mini Trans-Blot (Biorad). Las membranas de transferencia se incubaron con anticuerpo IgG Fc anti-ratón de conejo, conjugado con peroxidasa de rábano picante (Pierce). El clon que expresa el nivel más alto de IGF-1R(ECD)-C3-mulgG1Fc se expandió en medio de selección de DHFR y se inocularon 2 x 10⁷ células en botellas de cultivo de 50 rodillos cada una (Corning) en 250 ml de DMEM de alto contenido de glucosa (Invitrogen), FBS dializado al 10% (Invitrogen), 1x glutamina (Invitrogen), 1x aminoácidos no esenciales (Invitrogen), 1x piruvato de sodio (Invitrogen). El medio se gasificó con CO₂/aire de equilibrio al 10% durante 5 segundos antes de tapar el frasco rotatorio. Los frascos rotatorios se mantuvieron a 37 °C en rejillas rotatorias que giraban a 0,75 rpm.

Cuando las células alcanzaron aproximadamente el 85-90% de confluencia (después de aproximadamente 5-6 días en cultivo), se descartó el medio de crecimiento, las células se lavaron con 100 ml de PBS y se agregaron 200 ml de medio de producción (50% de DMEM (Invitrogen)/50% de F12 (Invitrogen), 1x glutamina (Invitrogen), 1x aminoácidos no esenciales (Invitrogen), 1x piruvato de sodio (Invitrogen), DMSO al 1,5% (SIGMA)). El medio condicionado se recogió y se reemplazó a intervalos de una semana. Se filtraron los 30 litros resultantes de medio condicionado a través de un filtro de acetato de celulosa de 0,45 μ m (Corning, Acton, MA).

Purificación de IGF-1R(ECD)-C3-mulgG1Fc humano

El filtrado resultante del medio condicionado se concentró 20 veces utilizando un cartucho enrollado en espiral (valor límite de peso molecular = 10 kDa), a continuación se diluyó 1:1 con KCl 3 M, glicina 1 M, pH 9,0 para llevar la concentración de sal final hasta KCl 1,5 M, glicina 0,5 M, pH 9,0. Esta muestra se aplicó a una columna r-proteína A-Sepharose (Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Suecia) que se había equilibrado en KCl 1,5 M, glicina 0,5 M, pH 9,0. Se lavó la columna con 40 volúmenes de columna del mismo tampón, a continuación se eluyó con 20 volúmenes de columna de glicina-HCl 0,1 M, pH 2,8. Se recogieron fracciones de cinco ml y se neutralizaron inmediatamente con 1 ml de Tris-HCl 1 M, pH 7,5. Se identificaron las fracciones que contenían hulGF1R(ECD)-C3-mulgG1Fc mediante SDS-PAGE, se agruparon y se dializaron frente a solución salina tamponada con fosfato. El rendimiento fue de 2,4 mg/l de medio condicionado. Las principales especies de proteínas detectadas fueron las cadenas α y β maduras y la Fc murina, cada una de las cuales parecía estar adecuadamente glicosilada en función de sus pesos moleculares elevados y heterogéneos. El IGF-1R(ECD) no procesado, así como el IGF-1R(ECD) glicosilado pero no escindido proteolíticamente, también estaban presentes en la preparación. El desplazamiento en las bandas a pesos moleculares más altos en condiciones no reductoras indica que los enlaces disulfuro se unieron a las cadenas α y β . La secuenciación amino-terminal del producto final indicó que el 60% de la proteína se procesó correctamente entre las cadenas α y β del IGF-1R(ECD), mientras que el 40% permaneció sin procesar.

EJEMPLO 3: Aislamiento de INSR(ECD)-mulgG1 humano

Este ejemplo presenta un método de clonación y expresión de un fragmento soluble del receptor de insulina humano.

5 Clonación de pDSRα:huINSR(ECD)-mulgG1Fc
 Se utilizaron los cebadores 2830-40: 5' AGCAAGCTTCCACCATGGGCACCGGGGGCCGG 3' SEQ ID NO:259 (sitio de *Hind* III subrayado) y 2830-41: 5' ATTTGTCGACTTTTGCAATATTTGACGGGACGTCTAA 3' SEQ ID NO:260 (sitio de *Sal* I subrayado) para amplificar la forma del dominio extracelular de INSR humano (1-929) y el plásmido parental de INSR que codifica la forma B de la variante de empalme de INSR (Ullrich et al.,
 10 1985, Nature 313:756-61; Ebina et al., 1985, Cell 40:747-58). Los cebadores incluían una secuencia de inicio de la traducción de Kozak que precede al codón de inicio y los sitios de restricción para la subclonación posterior. Se realizó la PCR en un PerkinElmer 2400 en las siguientes condiciones: 1 ciclo a 95 °C durante 2 minutos, 32 ciclos a 95°C durante 30 s, 58,5 °C durante 30 segundos y 72 °C durante 3 minutos y 1 ciclo a 72 °C durante 10 minutos. Las condiciones de reacción finales fueron 1X *pfu* de tampón TURBO®, dNTP 200 μM, 2 μM de cada cebador, 5 U
 15 *pfu* de TURBO® (Stratagene) y 10 ng de ADN plantilla. El producto de la PCR se purificó utilizando una columna de NUCLEOSPIN® (BD Biosciences Clontech, Palo Alto, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, se digirió con *Hind* II y *Sall* (Roche) y se purificó antes de la unión a pDSRα-mulgG1 digerido con *Hind*III/*Sall*. La integridad del inserto se confirmó por secuenciación de ADN. La secuencia de proteínas de INSR-muFc se muestra en la Figura 11. El vector de expresión final se describe en la Tabla 2.

Tabla 2

<u>Base plasmídica</u>	
<u>Número de Par:</u>	
11-3550	HuINSR-mulgG1Fc atgggcaccggggccggcggggggcggcgccgcgcccgtgctggtggcggtggccgcgctg ctactgggcgccggggccacctgtacccggagaggtgtgtcccggcatggatatccggaacaac ctactaggttgcagtgagctggagaattgctctgtcatcgaaggacattgcagatactcttgatgttcaa aacgaggcccgaagattccgagacctcagttccccaactcatcatgatcactgattactgtgctct tccgggtctatgggctcgagagcctgaaggacctgtcccaacctcacggatccggggatcacga ctgttcttaactacgcgctggtcatctcgagatggtcacctcaaggaactcggcctctacaacctgat gaacatcaccggggttctgtccgcatcgagaagaacaatgagctctgttacttggccactatcgactg

<p>Base plasmídica Número de Par:</p>	<p>gtcccgtatcctggattccgtggaggataatcacatcgtgtgaacaaagatgacaacgaggagtgtgg agacatctgtccgggtaccgcaagggcaagaccaactgccccccaccgcatcaacgggcagttt gtcgaacgatgttgactcatagtcactgccagaaagtttccccgaccatctgtaagtcacacggctgc accgccgaaggcctctgtgccacagcgagtgctgggcaactgttctcagcccagacccccacca agtgcgtggcctgccgaactctacctggacggcaggtgtgtggagacctgcccggccccgtacta ccacttcaggactggcgtgtgtgaactcagcttctgccaggacctgcaccacaaatgcaagaactc gchgagcagggctgccaccagtacgtcattcaacaacaagtgcattccctgagtgtccctccggg tacacgatgaattccagcaacttgctgtgcacccatgctgggtccctgtccaaggtgtgccacctc ctagaaggcgagaagaccatcactcggtagctgtgccaggagctccgaggatgacccgtatc aacgggagtgatcatcaacattcaggaggcaacaatctggcagctgagctagaagccaacctc gcctcattgaagaaattcagggtatctaaaaatccgccatcctacgctctggtgtcacttctcttcc ggaagtacgtctgattcaggagagaccttggaaattggaaactactccttctatgccttgacaacca gaacctaggcagctctgggactggagcaaacacaacctcaccaccactcaggggaaactcttcttcc actataaccccaactctgcttgcagaaatccacaagatggaagaagttcaggaaccaaggggccc caggagagaaacgacattgccctgaagaccaatggggacaaggcatcctgtgaaaatgagttacta aattttctacattcggacatctttgacaagatctgtgagatgggagccgtactggcccccgacttcc gagacctctgggggtcatgctgttctacaaagaggcccccttatcagaatgtgacggagttcagtgggc aggatgcgtgtggtccaacagttggacggtggttagacattgaccaccctgaggtccaacgacccc aatcacagaaccaccagggtggctgatcggggtctcaagccctggaccagtatgccatcttgt gaagaccctggtcacctttcggatgaacgccggacctatggggccaagagtacatcattatgtcca gacagatgccaccaaccctctgtgccctggatccaatctcagtgcttaactcatcatcccagattatc tgaagtggaaaccaccctccgaccccaatggcaacatcaccactacctggtttctgggagaggcag gcggaagacagtgagctgttcgagctggattattgcctcaaagggtgaagctgccctcgaggacctg gtctccaccattcagctcgaagattctcagaagcacaaccagagtgagatgaggattcggccggcg aatgctgctcctgtccaaagacagactctcagatcctgaaggagctggaggagtctcgttttaggaag acgtttgaggattacctgcacaacgtggtttctgccccagaaaaactcttcaggcactggtgcccag gacctaggccatctcggaaacgcaggtcccttggcagatgttgggaatgtgacggtggcctgcccc cgggtggcagctttcccaacttctcagaccagcgtgcccacgagtcggaggagcacaggcctttt gagaaggtggtgaacaaggagtcgctggtcatctccggcttgcgacactcagggctatcgcacga gctgcaggcttgaaccaggacaccctgaggaacggtgcagtggtggcagcctacgtcagtgcgag gacatgcctgaagccaaggctgatgacattggtgccctgtgacgcatgaaatctttgagaacaacgt cgtccactgatgtggcaggagccgaaggagcccaatggtctgatcgtgctgtatgaagtgagttatcg gcgatatggtgatgaggagctcactctcgcgtctcccgaagcacttcgctctggaacggggctgca ggctgcgtgggctgtcaccggggaactacagcgtcgaatccgggccacctcccttgcgggcaacg gctcttgagcggaaaccactattttacgtgacagactatttagacgtcccgtcaaatattgcaaaagtc gacggttgaagccttgcatagtacagtcaccagaagtatcatctgtcttcatcttcccccaagccaa ggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttggttagacatcagcaaggatgatccc gaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgaacccgggagg agcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttccatcatgcaccaggactggctcaatggca aggagtcaaatgcagggtaaacagtgacgctttccctgccccatcgagaaaaccatctccaaaacc aaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctccaaggagcagatggccaaggat aaagtcagctgacctgcatgataacagacttctccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatg ggcagccagcggagaactacaagaactcagccatcatggacacagatggctcttacttctctac agcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaatactttcacctgctctgtgttcatga gggcctgcacaaccacatactgagaagagcctctcccactctcctggtaaa (SEQ ID NO:261)</p>
<p>3557 a 4441</p>	<p>Una señal de terminación de transcripción/poliadenilación de la subunidad α de la hormona glicoproteína hipofisaria bovina (α-FSH) (Goodwin et al., 1983, Nucleic Acids Res. 11:6873-82; número</p>

<u>Base plasmídica</u>	
Número de Par:	
	de acceso de Genbank X00004)
4446 a 5586	Un minigen de dihidrofolato reductasa (DHFR) de ratón que contiene el promotor de DHFR de ratón endógeno, las secuencias codificantes de ADNc y las señales de terminación de la transcripción/poliadenilación de DHFR (Gasser et al., 1982, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 79:6522-6; Nunberg et al., 1980, Cell 19:355-64; Setzer et al., 1982, J. Biol. Chem. 257:5143-7; McGrogan et al., 1985, J. Biol. Chem. 260:2307-14)
5594 a 6241	Secuencias pBR322 que contienen el gen marcador de resistencia a la ampicilina y el origen para la replicación del plásmido en <i>E. coli</i> (número de registro de Genbank J01749)
7513 a 7856	Un promotor temprano, potenciador y origen de replicación de SV40 (Takebe et al, 1988, Mol. Cell Biol. 8:466-72, número de acceso de Genbank J02400)
7863 a 8119	Un elemento potenciador de la traducción del dominio LTR de HTLV-1 (Seiki et al, 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 80:3618-22, número de acceso de Genbank J02029)
8163 a 8259	Un intrón del SV40 16S, 19S señales de empalme de donante/aceptor (Okayama and Berg, 1983. Mol. Cell Biol. 3:280-9, número de acceso de Genbank J02400)

Expresión de INSR(ECD)-C3-mulG1Fc humano

5 Se transfectaron células AM-1/D CHOd con 15 µm de vector de expresión linealizado pDSRa huINSR(ECD)-mulG1Fc utilizando el reactivo de lipofección FUGENE™ 6 (Roche Diagnostics Corp., Indianápolis, IN), a continuación, se cultivaron en condiciones para permitir la expresión y secreción de proteínas en el medio celular. Las colonias se seleccionaron y analizaron como se describe anteriormente.

Purificación de INSR(ECD)-C3-mulG1Fc humano

10 El medio condicionado filtrado que contenía huINSR(ECD)-mulG1Fc se concentró 17 veces utilizando un cartucho enrollado en espiral (valor límite de peso molecular = 10 kDa), a continuación se diluyó 1:1 con KCl 3 M, glicina 1 M, pH 9.0 para llevar la concentración de sal final hasta KCl 1,5 M, glicina 0,5 M, pH 9,0. Esta muestra se aplicó a una columna rProteína A-Sepharose (Farmacia) que se había equilibrado en KCl 1,5 M, glicina 0,5 M, pH 9,0. Se lavó la columna con 40 volúmenes de columna del mismo tampón, a continuación se eluyó con 20 volúmenes de columna de glicina-HCl 0,1 M, pH 2,8. Se recogieron fracciones de cinco ml y se neutralizaron inmediatamente con 1ml de Tris-HCl 1 M, pH 7,5. Se identificaron las fracciones que contenían huINSR(ECD)-mulG1Fc mediante SDS-PAGE, se agruparon y se dializaron frente a solución salina tamponada con fosfato. El rendimiento fue de 0,9 mg/l de medio condicionado. Las principales especies de proteínas fueron las cadenas α y β maduras y la Fc murina. Cada una de estas especies parecía estar adecuadamente glicosilada en función de sus pesos moleculares elevados y heterogéneos. El INSR(ECD) sin procesar, así como el INSR(ECD) glicosilado pero no escindido proteolíticamente, también estaba presente en la preparación. El desplazamiento en las bandas a pesos moleculares más altos en condiciones no reductoras indicó que los enlaces disulfuro se unieron a las cadenas α y β. La secuenciación amino-terminal del producto final indicó que el 87% de la proteína se procesó correctamente entre las cadenas α y β del INSR(ECD), mientras que el 13% permaneció sin procesar.

EJEMPLO 3: Análisis inicial para el Fab de fago anti-IGF-1R

Este ejemplo proporciona un método para identificar anticuerpos anti-IGF-1R.

30 Se obtuvo una biblioteca Target Quest Q Fab ("the TQ library"; Target Quest, Maastricht, Países Bajos), que se construyó utilizando linfocitos de sangre periférica de cuatro donantes sanos y linfocitos esplénicos de un paciente con carcinoma gástrico. La diversidad de la biblioteca fue de $3,7 \times 10^{10}$ clones, que contenían 3×10^9 cadenas pesadas. Se han publicado la fuente, los métodos de análisis y la caracterización de la biblioteca (de Haard et al, 35 1999, J Biol Chem 274: 18218-30). Las Dynabeads (200 µl) M-450 sin recubrimiento (número de catálogo 140.02, Dynal, Lake Success, NY) se lavaron 3 veces con PBS, se resuspendieron en 200 µl de IGF1R(ECD)-C3-mFc a una concentración de 0,5 µM en PBS y se incubaron a 4 °C en un rotador durante la noche. Las perlas recubiertas con IGF-1R(ECD)-C3-mFc se lavaron 3x con 1 ml de leche en polvo (M) no grasa al 2% en PBS (MPBS al 2%) y a continuación, se bloquearon con 1 ml de MPBS al 2% a temperatura ambiente durante 1 hora. En paralelo, se 40 bloquearon previamente 750 µl de la biblioteca TQ (4×10^{12} pfu) mezclando con 250 µl de MPBS al 8% a temperatura ambiente durante 30 minutos a 1 hora. Se transfirieron 500 µl de perlas bloqueadas a otro tubo de microcentrífuga y se separaron de la solución de bloqueo en un separador magnético. La mezcla de fagos previamente bloqueada se añadió a las perlas bloqueadas y se incubó durante 90 minutos en un rotador a temperatura ambiente. Los fagos unidos a las perlas se separaron del fago no unido y a continuación se lavaron 6X con 1 ml de MPBS al 2%/Tween 45 20 al 0,1%, 6 X con 1 ml de PBS/Tween 20 al 0,1%, 2X con PBS con un cambio de tubos entre diferentes soluciones de lavado. El fago unido se eluyó con 1 ml de TEA 0,1 M (pH 11) durante 10 minutos, a continuación se separó de las perlas y se neutralizó con 0,5 ml de Tris.HCl 1M. El conjunto de fagos eluidos se mezcló con 4 ml de caldo 2x YT

(10 g de extracto de levadura, 16 g de bacto-triptona, 5 g de NaCl por litro de agua) y 5 ml de cultivo bacteriano TG1 (OD₅₉₀ aproximadamente 0,5) en un tubo cónico de 50 ml. La mezcla de infección se incubó a 37 ° C en una incubadora durante 30 minutos, a continuación se centrifugó a 3500 rpm durante 20 minutos. El sedimento celular se resuspendió en 1500 µl de caldo 2xYT-CG y se esparcieron 300 µl en cada una de cinco placas 2xYT-CG (caldo 2x YT que contenía 100 µg/ml de carbenicilina y glucosa al 2%). Después de 20 horas de incubación a 30°, se agregaron 4 ml de 2x YT-AG a cada placa y las células se recuperaron con un raspador de células de las placas. Esta etapa se repitió tres veces. Una pequeña porción de las células recuperadas se usó para el rescate de fagos (véase a continuación). La suspensión celular restante se centrifugó a 3500 rpm durante 20 min. El sedimento celular se suspendió en una cantidad de glicerol al 50% aproximadamente la mitad del volumen del tamaño del sedimento y se almacenó a -80 °C.

Para rescatar el fago, la suspensión celular amplificada en placa se usó para inocular 40 ml de 2x YT-CG en un OD₅₉₀ de aproximadamente 0,05. El cultivo se incubó a 37 ° C en un agitador a OD₅₉₀ de 0,5. El cultivo de la fase de registro se infectó con el fago auxiliar M13KO7 (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, n.º de catalogo 18311-019, 1.1 x 10¹¹ pfu/ml) en M.O.I. 20 seguido de incubación a 37 ° C durante 30 min. Las células infectadas se centrifugaron a 4000 rpm durante 20 min. El sedimento celular se resuspendió en 200 ml de 2xYT-CK (100 µg/ml de carbenicilina y 40 µg/ml de kanamicina) y se transfirió a dos matraces de 250 ml y se incubó a 30 °C con agitación a 270 rpm durante 20 horas. El cultivo durante toda la noche se centrifugó a 4000 rpm durante 20 minutos para eliminar los residuos celulares. La centrifugación se repitió para asegurar la eliminación de los residuos celulares. Se añadió aproximadamente 1/5 volumen de solución de PEG (PEG 8000 al 20%, NaCl 2,5 M) al sobrenadante para precipitar las partículas de fago. La mezcla se incubó en hielo durante al menos 1 hora, seguido de centrifugación a 4000 rpm durante 20 minutos para recoger las partículas de fago precipitadas. El sedimento de fagos se resuspendió en 1 ml de PBS y se transfirió a un tubo de microcentrífuga. La suspensión de fagos se dejó en hielo durante 1 hora para permitir la suspensión completa de las partículas de fagos, y se aclaró mediante centrifugación a 14.000 rpm durante 2 minutos para eliminar los residuos celulares residuales. Se repitió la etapa de precipitación de fagos. El sedimento final de fagos se suspendió en PBS después de la aclarado. La suspensión de fagos rescatados se utilizó en la siguiente ronda de selección.

Se realizaron cuatro rondas de selección que incluyeron alteraciones de varios parámetros de unión convencionales. La segunda ronda de selección fue idéntica a la primera ronda de selección. Las variaciones en el número de fagos de entrada y el reactivo de elución se introdujeron en las rondas tres y cuatro. Para la selección de la tercera ronda, se seleccionaron 5x10¹¹ pfu de fagos y los fagos unidos se eluyeron con IGF-1 1 µM (número de catálogo 13769, Sigma, St. Louis, MO) o con una concentración 1 µM de un anticuerpo quimérico dIR3-huFc para obtener dos grupos de la ronda tres, TQ4-3IS y TQ4-3CA. La selección de la ronda cuatro se llevó a cabo en grupos de fagos rescatados de ambos grupos de la ronda tres. Se incluyeron dos rondas de selección negativa con DYNABEADS® recubiertas con Fc de IgG de ratón (Dynal Biotech, Oslo, Noruega) para eliminar los aglutinantes de Fc de ratón antes de la selección con IGF-1R real. El tiempo de incubación para la selección negativa fue de 30 minutos cada uno. Se seleccionaron por separado 3,78x10¹¹ pfu del grupo TQ4-3IS y 3,75x10¹² pfu del grupo TQ4-3CA. Los fagos unidos se eluyeron con IGF-2 1 µM (n.º de catálogo 12526, Sigma, St. Louis, MO) para obtener dos grupos de la ronda 4, TQ4-4IS2 y TQ4-4CAI2. La secuencia de aproximadamente 96-192 insertos de ADN de fago se determinó en cada paso de elución.

En algunos casos, se realizó un análisis secundario. Las mezclas de ADN fagémido de la biblioteca TQ total, y el fago seleccionado amplificado después de varias rondas de selección contra IGF-1R, se prepararon usando un kit de ADN Maxiprep de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Qiagen, Valencia, CA). Las cuatro preparaciones de ADN se digirieron con *Asc* I y *EcoR* I (New England Biolab, Beverly, MA). Los dos fragmentos de *Asc* I/*EcoR* I resultantes se separaron en geles preparativos de agarosa al 0,5%. Los fragmentos de 2,1 kb que contenían cadenas pesadas se purificaron en gel a partir del fago seleccionado de IGF-1R. Los fragmentos de 3,9 kb que contenían las cadenas ligeras y la porción de vector pCES 1 se purificaron en gel a partir del ADN total de la biblioteca TQ. Los fragmentos de 2.1 kb se ligaron a los fragmentos de 3,9 kb de la muestra de ADN de la biblioteca TQ en una proporción de 3:1. El ADN ligado se precipitó y se utilizó para transformar células TG1 por electroporación. El tamaño de la biblioteca de la biblioteca secundaria de intercambio de cadena ligera resultante fue de 8,8x10⁸. Después de la secuenciación de 96 clones seleccionados al azar, se obtuvieron 76 secuencias de cadenas ligeras únicas, lo que indica que el intento de intercambio de cadenas ligeras fue exitoso.

La condición de unión, lavado y elución para analizar la biblioteca de intercambio de cadenas ligeras fue esencialmente la misma que la descrita para el análisis inicial. Sin embargo, se incluyeron varias variaciones para aumentar la presión de selección para la amplificación de los aglutinantes de IGF-1R con afinidades más altas, especialmente aquellos con constantes de disociación significativamente más lentas. Estos parámetros fueron: mayor número de fagos de entrada (2-2,7 x10¹³ pfu), menor volumen de perlas (100 µl para la primera ronda, 50 µl para la segunda ronda y 25 µl para la tercera ronda), y tiempo de elución específico extendido hasta 20 horas. Los tampones de elución fueron TEA 0,1 M para la primera ronda (RD1), IGF-1 1 µM en MPBS al 0,4% para RD2 e IGF-1 o IGF-2 1 µM en MPBS al 0,4% para RD3. En RD2 Y RD3, se descartaron los aglutinantes que se eluyeron en 15 minutos o 2 horas. La elución se continuó y los fagos eluidos se recogieron después de 8-10 horas y nuevamente después de 20 horas.

Análisis ELISA de Fab de fago

En bloques de pocillo profundo de 2 ml de 96 pocillos, se inocularon 480 µl/pocillo de caldo 2xYT-CG con 20 µl de cultivos durante la noche de los clones individuales, a continuación se incubaron a 37 °C, 300 rpm durante 3 horas.

5 A cada pocillo, se agregaron 50 µl de fago auxiliar M13KO7 diluido 1:3 para infectar las células. El bloque se incubó a 37 °C sin agitación durante 30 minutos y a continuación se agitó suavemente durante otros 30 minutos a 150 rpm. El bloque se centrifugó a 3600 rpm durante 20 minutos para sedimentar las células infectadas. El sedimento celular en cada pocillo se suspendió en 480 µl de 2xYT-CK (caldo 2xYT que contenía 100 µg/ml de carbenicilina y 40 µg/ml de kanamicina) y se incubó a 30 °C durante la noche durante aproximadamente 20 horas. Los residuos celulares se separaron por centrifugación a 3600 rpm durante 20 minutos. El sobrenadante del fago rescatado se usó en el ELISA del fago para verificar la unión específica a IGF-1R, reactiva cruzada a INSR o a Fc de ratón de clones individuales.

15 Se recubrieron tres juegos de inmunoplasmas Nunc MaxiSorb con 100 µl/pocillo de IGF-1R-C3-mFc a 5 µg/ml, INSR-mFc a 5 µg/ml, o IgG1 de ratón (número de catálogo 010-0103, Rockland, Gilbertsville, PA) a 2 µg/ml en PBS, respectivamente, a 4 °C durante la noche. Las placas recubiertas se lavaron 3x con 300 µl/pocillo de PBS. Las placas lavadas se bloquearon con 300 µl/pocillo de MPBS al 2% a temperatura ambiente durante una hora. Mientras tanto, los fagos rescatados de clones individuales se bloquearon previamente mezclando 170 µl de fago rescatado con 170 µl de MPBS al 4%. Las placas bloqueadas se lavaron 5x con 300 µl/pocillo de TBST (TBS: Tris-HCl 10 mM, pH 7,5, EDTA 1 mM, NaCl 150 mM; Tween-20. 0,1%). Se distribuyeron 100 µl/pocillo de diluciones de fagos bloqueados previamente a cada conjunto de placas recubiertas, que se incubaron a temperatura ambiente en un balancín durante 90 minutos. Las placas se lavaron 5x con 300 µl/pocillo de TBST. Se distribuyeron 100 µl/pocillo de anti-M13-HRP en MPBS al 2% (dilución 1:3000, número de catálogo 27-9421-01, Amersham Pharmacia Biotech) y las placas se incubaron a temperatura ambiente en un balancín durante una hora. Las placas se lavaron 5x con 300 µl/pocillo de TBST. Se agregaron 100 µl/pocillo del sustrato 1-Step™ ABTS (Pierce Biotechnology, Rockford, IL, número de catálogo 37615). Las placas se incubaron durante una hora. Se midió la OD₄₀₅ para la detección de la señal.

30 Los anticuerpos presentados en fago no mostraron esencialmente reactividad cruzada con el receptor de insulina y con el dominio Fc murino. La señal observada en el ELISA de IGF-1R es, por lo tanto, específica para el dominio extracelular de IGF-1R. Los resultados de ensayos similares para cuatro de los anticuerpos presentados en fagos se muestran en la Figura 14.

35 Se secuenciaron los insertos de ADN de los clones IGF-1R positivo, INSR y mu IgG1 negativo. Se identificaron cincuenta y dos secuencias Fab únicas, que tienen las siguientes combinaciones de secuencias de dominio variable de cadena ligera y cadena pesada: L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20, H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51 y L52H52, en donde "Lx" indica el número "x" de dominio variable de cadena ligera y "Hx" indica el número "x" de dominio variable de cadena pesada. La Figura 1 presenta las secuencias de polinucleótidos de cada uno de estos dominios variables ligeros y pesados. Las figuras 2 y 3 presentan las correspondientes secuencias de aminoácidos.

45 EJEMPLO 4: Subclonación de V_H y V_L en vectores de expresión de IgG1

Este ejemplo presenta un método para subclonar las secuencias de dominio variable identificadas previamente en un vector de expresión de IgG1.

50 Construcción de pDSRα20 y pDSRα20:hlgG1C_H

El vector de expresión pDSRα20:hlgG1CH (documento WO 90/14363) era un derivado de pDSR19:hlgG1C_H (véase la solicitud de patente provisional de EE.UU. Nº 60/370.407, publicada el 5 de abril de 2002, "Human Anti-OPGL Neutralizing Antibodies As Selective OPGL Pathway Inhibitors."). El plásmido pDSRα19:hlgG1C_H codificó una región variable de rata/región constante humana IgG1 (rVh/hCh1). El plásmido se construyó mediante la unión de tres piezas del producto de PCR de la región variable del anticuerpo de rata terminado de *Xba* I y *BsmB* I, la región constante de IgG1 humana (C_{H1}, dominios bisagra, C_{H2} y C_{H3}) derivada de la escisión mediante *Sal* I y el aislamiento en gel del fragmento de *BsmB* I y *Sal* I del plásmido lineal pDSRα19:hlgG1C_H (extremos *Hind* III y *BsmB* I) y un pDSRα19 linealizado con extremos *Xba* I y *Sal* I. Se produjo pDSRα20 cambiando el nucleótido 2563 en pDSRα19 de una guanosina a una adenosina por mutagénesis dirigida al sitio. El vector de expresión de la cadena pesada, pDSRα20:hlgG1C_H región variable de rata/región constante humana IgG1 (rVh/hCh1), es de 6163 pares de bases y contiene las 7 regiones funcionales descritas en la Tabla 3.

Tabla 3

<u>Base plasmídica</u>	
<u>Número de Par:</u>	
2 a 881	Una señal de terminación de transcripción/poliadenilación de la subunidad α de la hormona glicoproteína hipofisaria bovina (α -FSH) (Goodwin et al., 1983, Nucleic Acids Res. 11:6873-82; número de acceso de Genbank X00004)
882 a 2027	Un minigen de dihidrofolato reductasa (DHFR) de ratón que contiene el promotor de DHFR de ratón endógeno, las secuencias codificantes de ADNc y las señales de terminación de la transcripción/poliadenilación de DHFR (Gasser et al., 1982, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 79:6522-6; Nunberg et al., 1980, Cell 19:355-64; Setzer et al., 1982, J. Biol. Chem. 257:5143-7; McGrogan et al., 1985, J. Biol. Chem. 260:2307-14)
2031 a 3947	Secuencias pBR322 que contienen el gen marcador de resistencia a la ampicilina y el origen para la replicación del plásmido en <i>E. coli</i> (número de registro de Genbank J01749)
3949 a 4292	Un promotor temprano, potenciador y origen de replicación de SV40 (Takebe et al, 1988, Mol. Cell Biol. 8:466-72, número de acceso de Genbank J02400)
4299 a 4565	Un elemento potenciador de la traducción del dominio LTR de HTLV-1 (Seiki et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 80:3618-22, número de acceso de Genbank J02029)
4574 a 4730	Un intrón del SV40 16S, 19S señales de empalme de donante/aceptor (Okayama and Berg, 1983. Mol. Cell Biol. 3:280-9, número de acceso de Genbank J02400)
4755 a 6158	El ADNc de la cadena pesada rVh/hCh1 entre los sitios <i>Xba</i> I y <i>Sa</i> I. Esta secuencia de fragmento de cadena pesada se muestra a continuación (SEQ ID NO: 262) con las secuencias de los sitios de restricción subrayadas: <p style="text-align: center;"><u>Xba</u>I</p> <p style="text-align: center;">_</p> <p style="text-align: center;">TCTAG ACCACCATGG ACATCAGGCT CAGCTTAGTT TTCCTTGTCC TTTTCATAAA AGGTGTCCAG TGTGAGGTAG AACTGGTGGA GTCTGGGGGC GGCTTAGTAC AACCTGGAAG GTCCATGACA CTCTCCTGTG CAGCCTCGGG ATTCACTTTC AGAACCTATG GCATGGCCTG GGTCCGCCAG GCCCAACGA AGGGTCTGGA GTGGGTCTCA TCAATTACTG CTAGTGGTGG TACCACCTAC TATCGAGACT CCGTGAAGGG CCGCTTCACT ATTTTTAGGG ATAATGCAA AAGTACCCTA TACCTGCAGA TGGACAGTCC GAGGTCTGAG GACACGGCCA CTTATTTCTG TACATCAATT TCGGAATACT GGGGCCACGG AGTCATGGTC</p> <p style="text-align: center;"><u>Bsm</u>B1</p> <p style="text-align: center;">ACCGTCTCTA GTGCCTCCAC CAAGGGCCCA TCGGTCTTCC CCCTGGCACC CTCCTCCAAG AGCACCTCTG GGGGCACAGC</p>

<u>Base plasmídica</u>	
<u>Número de Par:</u>	
	<p>GGCCCTGGGC TGCCTGGTCA AGGACTACTT CCCCGAACCG GTGACGGTGT CGTGGAACTC AGGCGCCCTG ACCAGCGGCG TGCACACCTT CCCGGCTGTC CTACAGTCCT CAGGACTCTA CTCCTCAGC AGCGTGGTGA CCGTGCCCTC CAGCAGCTTG GGCACCCAGA CCTACATCTG CAACGTGAAT CACAAGCCCA GCAACACCAA GGTGGACAAG AAAGTTGAGC CCAAATCTTG TGACAAAACCT CACACATGCC CACCGTGCCC AGCACCTGAA CTCCTGGGGG GACCGTCAGT CTTCTCTTC CCCCCAAAAC CCAAGGACAC CCTCATGATC TCCCGGACCC CTGAGGTAC ATGCGTGGTG GTGGACGTGA GCCACGAAGA CCCTGAGGTC AAGTTCAACT GGTACGTGGA CGGCGTGGAG GTGCATAATG CCAAGACAAA GCCGCGGGAG GAGCAGTACA ACAGCACGTA CCGTGTGGTC AGCGTCCTCA CCGTCCTGCA CCAGGACTGG CTGAATGGCA AGGAGTACAA GTGCAAGGTC TCCAACAAAG CCCTCCCAGC CCCCATCGAG AAAACCATCT CCAAAGCCAA AGGGCAGCCC CGAGAACCAC AGGTGTACAC CCTGCCCCCA TCCCGGGATG AGCTGACCAA GAACCAGGTC AGCCTGACCT GCCTGGTCAA AGGCTTCTAT CCCAGCGACA TCGCCGTGGA GTGGGAGAGC AATGGGCAGC CGGAGAACAA CTACAAGACC ACGCTCCCG TGCTGGACTC CGACGGCTCC TTCTTCTCT ATAGCAAGCT CACCGTGGAC AAGAGCAGGT GGCAGCAGGG GAACGTCTTC TCATGCTCCG TGATGCATGA GGCTCTGCAC AACCCTACA CGCAGAAGAG CCTCTCCCTG TCTCCGGGTA</p> <p><u>SaI</u> AATGATAAGT CGAC</p>

5 El plásmido lineal pDSR α 20:hlgG1_{CH} se preparó digiriendo el plásmido pDSR20:región variable de rata/región constante humana IgG1 con las enzimas de restricción *Xba* I y *BsmB* I para eliminar la región variable de rata y purificarse utilizando un kit de extracción de gel QIAquick. El plásmido lineal pDSR α 20:hlgG1_{CH} que contiene el dominio de la región constante de IgG1 humana de 1,0 kpb se usó para aceptar secuencias codificantes de cadena pesada variables anti-IGF-1R.

Construcción de los clones de Expresión de Cadena Pesada de IgG1 anti-IGF-1R

10 La secuencia que codifica la región variable anti-IGF-1R de las cadenas pesadas se amplificó a partir de ADN de fagémido con cebadores de oligonucleótidos complementarios. Los cebadores para la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se diseñaron para incorporar un sitio *Hind* III, sitio *Xba* I, secuencia Kozak (CCACC) y secuencia señal (el péptido traducido es MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC; SEQ ID NO: 263) en el extremo 5' de la región variable, mientras que se agregó un sitio *BsmB* I en el extremo 3' del producto de PCR. Los productos de PCR se digirieron con *Xba* I y *BsmB* I y a continuación, se clonaron en el vector de expresión pDSR α 20:hlgG1_{CH} lineal de *Xba* I-*BsmB* I que contiene la región constante de IgG1 humana (Figura 13). Los vectores de expresión finales contenían las siete regiones funcionales descritas en la Tabla 4.

Tabla 4

<u>Base plasmídica</u>	
<u>Número de Par:</u>	
2 a 881	Una señal de terminación de transcripción/poliadenilación de la subunidad α de la hormona glicoproteína hipofisaria bovina (α -FSH) (Goodwin et al., 1983, Nucleic Acids Res. 11:6873-82; número de acceso de Genbank X00004)
882 a 2027	Un minigen de dihidrofolato reductasa (DHFR) de ratón que contiene el promotor de DHFR de ratón endógeno, las secuencias codificantes de ADNc y las señales de terminación de la transcripción/poliadenilación de DHFR (Gasser et al., 1982, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 79:6522-6; Nunberg et al., 1980, Cell 19:355-64; Setzer et al., 1982, J. Biol. Chem. 257:5143-7; McGrogan et al.,

Base plasmídica	
Número de Par:	
	1985, J. Biol. Chem. 260:2307-14)
2031 a 3947	Secuencias pBR322 que contienen el gen marcador de resistencia a la ampicilina y el origen para la replicación del plásmido en <i>E. coli</i> (número de registro de Genbank J01749)
3949 a 4292	Un promotor temprano, potenciador y origen de replicación de SV40 (Takebe et al, 1988, Mol. Cell Biol. 8: 466-72, número de acceso de Genbank J02400)
4299 a 4565	Un elemento potenciador de la traducción del dominio LTR de HTLV-1 (Seiki et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 80:3618-22, número de acceso de Genbank J02029)
4574 a 4730	Un intrón del SV40 16S, 19S señales de empalme de donante/aceptor (Okayama and Berg, 1983. Mol. Cell Biol. 3:280-9, número de acceso de Genbank J02400)
4755 a 6185	El ADNc de IgG1 de cadena pesada entre los sitios <i>Xba</i> I y <i>Sal</i> I

Construcción de los Clones de Expresión de Cadena Variable de IgG1 anti-IGF-1R.

- 5 Las cadenas ligeras codificadas en el fago anti-IGF-1R eran de clase kappa o lambda. Se clonaron utilizando uno de los dos enfoques. Los cebadores complementarios se diseñaron para agregar un sitio *Hind* III, un sitio *Xba* I, se agregaron la secuencia Kozak (CCACC) y la secuencia señal (el péptido traducido es MDMRVP AQLLGLLLLWLRGARC, SEQ ID NO: 264) al extremo 5 'de la región codificante. Aquellas cadenas que tenían regiones de codificación libres de errores se clonaron como productos de longitud completa. Las cadenas ligeras de longitud completa se clonaron como fragmentos *Xba* I y *Sal* I en el vector de expresión pDSRa20. Los vectores de expresión finales contenían las siete regiones funcionales descritas en la Tabla 5.

Tabla 5

Base plasmídica	
Número de Par:	
2 a 881	Una señal de terminación de transcripción/poliadenilación de la subunidad α de la hormona glicoproteína hipofisaria bovina (α -FSH) (Goodwin et al., 1983, Nucleic Acids Res. 11:6873-82; número de acceso de Genbank X00004)
882 a 2027	Un minigen de dihidrofolato reductasa (DHFR) de ratón que contiene el promotor de DHFR de ratón endógeno, las secuencias codificantes de ADNc y las señales de terminación de la transcripción/poliadenilación de DHFR (Gasser et al, 1982, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 79:6522-6; Nunberg et al., 1980, Cell 19:355-64; Setzer et al., 1982, J. Biol. Chem. 257:5143-7; McGrogan et al., 1985, J. Biol. Chem. 260:2307-14)
2031 a 3947	Secuencias pBR322 que contienen el gen marcador de resistencia a la ampicilina y el origen para la replicación del plásmido en <i>E. coli</i> (número de registro de Genbank J01749)
3949 a 4292	Un promotor temprano, potenciador y origen de replicación de SV40 (Takebe et al, 1988, Mol. Cell Biol. 8: 466-72, número de acceso de Genbank J02400)
4299 a 4565	Un elemento potenciador de la traducción del dominio LTR de HTLV-1 (Seiki et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 80:3618-22, número de acceso de Genbank J02029)
4574 a 4730	Un intrón del SV40 16S, 19S señales de empalme de donante/aceptor (Okayama and Berg, 1983, Mol. Cell Biol. 3:280-9, número de acceso de Genbank J02400)
4755 a 5485	El ADNc de la cadena ligera kappa entre los sitios <i>Xba</i> I y <i>Sal</i> I

- 15 Algunos clones kappa tenían errores en sus regiones constantes en comparación con la secuencia de la región constante humana natural. Para eliminar estas discrepancias, la región variable kappa se amplificó con un cebador que introduciría un sitio *Xba* I en el extremo 5 'y un sitio *BsmB* I en el extremo 3'. Este fragmento se unió a continuación junto con una región constante kappa humana (Figura 13) con un *BsmB* I compatible en el extremo 5 'y un extremo 3' *Sal* I en pDSRa20 con extremos *Xba* I y *Sal* I.

20 **EJEMPLO 5: Expresión Transitoria de Anticuerpos**

Este ejemplo proporciona un método de expresión transitoria de anticuerpos anti-IGF-1R.

- 25 Los anticuerpos se expresaron de forma transitoria en células 293T adaptadas a la suspensión sin suero. Todas las transfecciones se realizaron como cultivos de 250 ml. En resumen, se centrifugaron $1,25 \times 10^8$ células ($5,0 \times 10^5$ células/ml x 250 ml) a 2.500 RPM durante 10 minutos a 4 °C para eliminar el medio condicionado. Las células se

resuspendieron en DMEM sin suero y se centrifugaron nuevamente a 2.500 RPM durante 10 minutos a 4 °C. Después de aspirar la solución de lavado, las células se resuspendieron en medio de crecimiento [DMEM / F12 (3:1) + 1x Insulina-Transferrina-Suplemento de selenio + 1X Pen Strep Glut + L-Glutamina 2 mM + HEPES 20 mM + de Pluronic F68 al 0,01%] en un matraz de 500 ml. El cultivo del matraz giratorio se mantuvo en una placa de agitación magnética a 125 RPM que se colocó en un incubador humidificado mantenido a 37 °C y CO₂ al 5%. El ADN plasmídico se incubó con el reactivo de transfección en un tubo cónico de 50 ml. El complejo de reactivo de transfección de ADN se preparó en 5% del volumen de cultivo final en DMEM sin suero. Un microgramo de ADN plasmídico por mililitro de cultivo se añadió primero a DMEM sin suero, seguido de 1 µl de X-TremeGene RO-1539/ml de cultivo. Los complejos se incubaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y a continuación se agregaron a las células en el matraz giratorio. La transfección/expresión se realizó durante 7 días, después de lo cual se recogió el medio condicionado mediante centrifugación a 4.000 RPM durante 60 minutos a 4 °C.

Si la transfección inicial no produjo los 100 µg de anticuerpo purificado requeridos, esos clones se reexpresaron en frascos rotatorios. Estas transfecciones utilizaron células adherentes 293T cultivadas y mantenidas en DMEM complementado con FBS al 5% + 1x aminoácidos no esenciales + 1x Pen Strep Glut + 1x Piruvato Sódico. Aproximadamente, se sembraron 4-5 x 10⁷ células 293T en frascos rotatorios de 850 cm² durante la noche. Las células previamente sembradas se transfectaron a continuación al día siguiente usando el reactivo de transfección FUGENE™ 6. La mezcla de reactivos de transfección de ADN se preparó en aproximadamente 6,75 ml de DMEM sin suero. Se agregaron primero 675 µl de reactivo de transfección FUGENE™ 6, seguido de 112,5 µg de ADN plasmídico. El complejo se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla completa se añadió a continuación a un frasco rotatorio. El frasco rotatorio se infundió con una mezcla de gas de CO₂ al 5%, se tapó herméticamente y se colocó en una incubadora a 37 °C en una rejilla rotatoria que giraba a 0,35 RPM. La transfección se realizó durante 24 horas, después de lo cual el medio se reemplazó con 100 ml de DMEM + 1X Insulina-Transferrina-suplemento de Selenio+ 1X Pen Strep Glu + 1X Aminoácidos no esenciales + 1X Piruvato sódico. Normalmente, se obtuvieron 2-3 cosechas (100 ml) de cada frasco rotatorio a un intervalo de 48 horas. El medio condicionado sin suero recogido se reunió y se centrifugó a 4.000 RPM durante 30 minutos a 4 °C.

EJEMPLO 6: Purificación a pequeña escala de Anticuerpos anti-IGF-1R

Este ejemplo proporciona un método para purificar anticuerpos anti-IGF-1R a pequeña escala.

El medio condicionado se filtró a través de un filtro de acetato de celulosa de 0,45 µm y se concentró aproximadamente 8 veces utilizando una membrana de flujo tangencial Vivaflow 200 50 K (Vivascience, Goettingen, Alemania). La resina de flujo rápido de rProteína A-SEPHAROSE™ (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ) se lavó con solución salina tamponada con fosfato (cloruro de potasio 2,7 mM, cloruro de sodio 138 mM, fosfato de potasio 1,5 mM y fosfato de sodio 8,1 mM, pH 7,4) (PBS) cuatro veces y a continuación se aplicó directamente al medio concentrado. La cantidad de resina utilizada se basó en la concentración de anticuerpos determinada por ELISA, donde se utilizó 1 µl de resina por 5 µg de anticuerpo. El medio se incubó durante la noche a 4 °C con agitación suave. La resina se centrifugó a 500 g durante 10 min. a 4 °C. El sobrenadante se decantó como la fracción no unida. La resina se lavó con PBS cuatro veces durante un minuto a temperatura ambiente con agitación suave, recogiendo cada vez la resina por centrifugación a 500 g durante 10 min. a 4 °C. El anticuerpo se eluyó incubando la resina con 1,5 volúmenes de glicina 0,1 M, pH 3,0 durante 10 min. a temperatura ambiente. La resina se centrifugó a 500 g durante 10 min. a 4 °C y el sobrenadante se decantó como anticuerpo eluido. La etapa de elución descrita anteriormente se repitió por un total de tres eluciones; cada vez el material eluido se neutralizó con 0,04 volúmenes de tris-HCl 1,0 M, pH 9,2. La muestra se filtró a través de un filtro de acetato de celulosa de 0,2 µm. La concentración de proteínas se determinó mediante el método de Bradford utilizando el ensayo de proteínas Bio-Rad (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) según las instrucciones suministradas utilizando IgG humana (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) como un patrón. La muestra se comparó con una IgG1 humana, patrón K (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) utilizando un gel de poli(acrilamida) SDS con tris-glicina al 4-20% teñido con tinte azul brillante de Coomassie. Ninguna proteína contaminante era visible en estas preparaciones.

EJEMPLO 7: Aislamiento de Clones de CHO Estables que Expresan Anticuerpos

Este ejemplo proporciona un método para aislar líneas celulares de CHO estables que expresan anticuerpos anti-IGF-1R.

La expresión estable de IgG1 TQ11C, TQ25, TQ 58 y TQ59 se logró mediante cotransfección de células CHO AM1-D (Patente de Estados Unidos N° 6.210.924) con construcciones de expresión de IgG1 de cadena pesada y ligera de pDSRα20. Las transfecciones de plásmidos se realizaron utilizando LF2000 (Invitrogen, Carlsbad, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen, Se sembraron 4 x células 106AM1-D CHO 24 horas antes de la transfección, en placas de petri de plástico FALCON™ de 100 mm de diámetro (BD Falcon, Franklin Lakes, NJ) en 10 ml de Medio Eagle modificado de Dulbecco (Invitrogen) suplementado con suero fetal bovino al 5%, 1x penicilina-estreptomina y glutamina (Invitrogen), aminoácidos no esenciales (Invitrogen), piruvato de sodio y HTA (hipoxantina sódica 0,1 mM, timidina 16 nM; Invitrogen). Aproximadamente 15 mg de cada ADN de plásmido de cadena ligera y pesada de pDSRα21 se linealizaron utilizando *Pvu* I (New England Biolabs) y se diluyeron en 2 ml de

OPTI-MEM® (Invitrogen). Los plásmidos diluidos se mezclaron con 75 μ l de LIPOFECTAMINE™ 2000 (LF2000; GIBCO/BRL) diluidos en 2 ml de OPTI-MEM® y la mezcla se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Al día siguiente se añadió medio de crecimiento fresco. Las células se cultivaron en medio de crecimiento completo durante 48 horas, a continuación se sembraron en medio de selección HT en diluciones 1:20 y 1:50.

- 5 Aproximadamente 2 semanas después de la transfección, se recogieron 12-24 colonias visibles en placas de 24 pocillos, usando los discos de clonación estériles (RPI). Los clones que expresan el nivel más alto de IgG1 TQ11C, TQ25, TQ58 y TQ59 se identificaron mediante análisis de inmunotransferencia Western. Para realizar este ensayo, se agregaron 0,5 ml de medio sin suero a un solo pocillo de células confluentes cultivadas en una placa de 24 pocillos (BD Falcon). El medio condicionado se recuperó después de 24 horas y se mezclaron 10 μ l de CM con un volumen igual de tampón de carga para ejecutar un gel de proteína de poliacrilamida Tris-glicina al 10% (Invitrogen).
 10 El gel se transfirió a una membrana de nitrocelulosa de poro de 0,45 μ m (Invitrogen), y se realizó un análisis de transferencia Western utilizando una dilución 1:1000 de anticuerpo IgG Fc ImmunoPure anti-humano de cabra (Pierce Biotechnology, Inc., Inc., Rockford, IL) y ECL como agente de detección.

15 **EJEMPLO 8: Expresión de Anticuerpos a media escala**

Este ejemplo proporciona un método para expresar anticuerpos antiIGF-1R expresador por líneas celulares CHO estables.

- 20 Las líneas celulares CHO producidas de acuerdo con el Ejemplo 7 se expandieron a matraces de cultivo de tejidos T-175 (Falcon) para aumentar la expresión. Se usó un matraz T175 confluyente (aproximadamente 2-3 x 10⁷ células) para sembrar 3 frascos rotatorios de 850 cm² (Corning Life Sciences, Acton, MA), y se usaron tres frascos rotatorios confluentes (aproximadamente 1-2 x 10⁸ células por frasco rotatorio) para sembrar 30 rodillos en 250 ml de DMEM con alto contenido de glucosa (Invitrogen), FBS dializado al 10% (Invitrogen), 1x glutamina (Invitrogen), 1x aminoácidos no esenciales (Invitrogen), 1x piruvato de sodio (Invitrogen). El medio se infundió con CO₂/aire de equilibrio al 10% durante 5 segundos antes de tapar el frasco rotatorio. Los frascos rotatorios se incubaron a 37 °C en rejillas rotatorias que giraban a 0,75 rpm.
 25

- 30 Cuando las células alcanzaron aproximadamente el 85-90% de confluencia (aproximadamente 5-6 días en cultivo), se descartó el medio de crecimiento, las células se lavaron con 100 ml de PBS y se agregaron 200 ml de medio de producción (50% de DMEM (Invitrogen)/50% de F12 (Invitrogen), 1x glutamina (Invitrogen), 1x aminoácidos no esenciales (Invitrogen), 1x piruvato de sodio (Invitrogen), DMSO al 1,5% (Sigma). El medio condicionado se cosechó cada siete días para un total de cuatro cosechas.

- 35 El medio condicionado se filtró a través de un filtro de acetato de celulosa de 0,45 μ m y se concentró aproximadamente 10 veces utilizando una membrana de flujo tangencial de 30 K desechable de Sartorius Sartocon (Sartorius AG, Goettingen, Alemania). El material concentrado se aplicó a una columna de 10 ml de rproteína A Sepharose a 4 °C y el flujo se recogió como la fracción no unida. La columna se lavó con cuatro volúmenes de columna de PBS. La muestra unida se eluyó con aproximadamente cuatro volúmenes de columna de glicina 0,1 M, pH 3,0. El pico de eluato se recogió y se neutralizó con 0,04 volúmenes de tris-HCl 1,0 M, pH 9,2. El eluato se dializó frente a 150 volúmenes de PBS durante la noche a 4 °C. La muestra se filtró a través de un filtro de acetato de celulosa de 0,2 μ m y la concentración de proteína se midió determinando la absorbancia a 280 nm utilizando un coeficiente de extinción de 14.000 M⁻¹. La muestra se comparó con una IgG1 humana, patrón K (Sigma-Aldrich, St. Louis, St. Louis, MO) utilizando un gel tris-glicina SDS-PAGE al 4-20% teñido con tinte azul brillante de Coomassie.
 40 Los niveles de endotoxinas en cada preparación de anticuerpos se determinaron utilizando el ensayo de Lisado de Amebocitos de Limulus Pyrotell (Asociados de Cape Cod, Inc., Falmouth, Ma) de acuerdo con las instrucciones suministradas.
 45

50 **EJEMPLO 9: Ensayos de Competición de Respuesta a la Dosis ORIGEN®**

Este ejemplo proporciona métodos para probar la capacidad de un anticuerpo para bloquear la unión del ligando a IGF-1R.

- 55 Se usó un ensayo de unión ORIGEN® para determinar si los anticuerpos IgG1 TQ11C, TQ25, TQ 58 y TQ59 podrían bloquear la unión del ligando a IGF-1R utilizando los procedimientos proporcionados por el fabricante (Igen, Inc., Gaithersburg, MD). Para marcar IGF-1 e IGF-2 con rutenio, las proteínas liofilizadas se disolvieron en PBS para producir una solución de 1,0 mg/ml. EL marcador (ORI-TAG-NHS éster de Igen, N° de Cat. 110034) se agregó a la proteína en una proporción molar de 5:1 (marcador: proteína) de un marcador de 5 mg/ml en DMSO. La mezcla se incubó a temperatura ambiente (20-22 °C) durante 1 hora en la oscuridad, a continuación se trató con 20 μ l de glicina 2M durante 10 minutos a temperatura ambiente. La proteína marcada se separó del marcador libre mediante la aplicación a una columna NAP-5 de Amersham Biosciences (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ) equilibrada en PBS y se recogieron las fracciones de 0,33 ml. La concentración de proteínas de las fracciones se determinó mediante el ensayo de proteínas Micro BCA (Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL). Las fracciones dos y tres contenían proteínas significativas y se combinaron. La cantidad de marcador de rutenio incorporado se evaluó utilizando la siguiente fórmula: compuesto de rutirotenio tris-bipiridilo (Ru(bpy)₃²⁺) marcado de IGF-1 y IGF-2.
 60
 65

Se usaron perlas paramagnéticas Dynal M450 recubiertas con IgG anti-ratón de oveja como fase de soporte sólido para el IGF-1R (ECD)-C3-muFc. Las perlas M450 se prepararon para la carga del receptor lavándolas tres veces con tampón de ensayo que contenía 1x PBS, TWEEN™ 20 al 0,05% (ICI Americas, Inc., Wilmington DE) BSA al 0,1%, azida sódica al 0,01%. El IGF-1R(ECD)-C3-muFc se unió durante 1 hora en una proporción de 50 ng de receptor por 1 x 10⁶ M450 perlas en un volumen de 25 µl de tampón de ensayo. Para generar datos de dosis-respuesta, los anticuerpos o los factores IGF-1 e IGF-2 no marcados se agregaron a concentraciones crecientes (10⁻¹¹M a 10⁻⁶M) simultáneamente con Ru-IGF-1 1 nM o Ru-IGF-2 2 nM. El volumen de reacción final fue de 100 µl. Después de incubar a temperatura ambiente en la oscuridad durante 2 h, se usó un analizador M8 (Igen) para eliminar el ligando marcado con rutenio libre y determinar la cantidad de ligando unido al receptor. Los datos se expresaron como el porcentaje de ligando total restante menos el fondo restante después de la competencia con el exceso de IGF-1 o IGF-2 de crecimiento sin marcar. Las curvas de competencia se generaron con el software GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) utilizando un modelo de equilibrio de un solo componente. Esencialmente, toda la unión (> 98%) se hizo competir con el exceso de factores de crecimiento no marcados. Los anticuerpos de control positivo en el análisis de unión fueron los anticuerpos αIR3 anti-IGF-1R murinos (Calbiochem, San Diego, CA) o MAB391 (R&D systems, Minneapolis, MN), 24-57 (Biocarta, San Diego, CA) y 1H7 (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA). El anticuerpo de control negativo era un anticuerpo anti-CD20. Los datos de la competencia de ligandos se muestran en la Figura 15. Los valores de Ki y de inhibición máxima observados para las reacciones de unión de IGF-1 e IGF-2 se enumeran en la Tabla 6.

Tabla 6

Anticuerpo	IGF-1		IGF-2	
	Ki (nM) ¹	(%) ² Máx	Ki (nM) ¹	(%) ² Máx
TQ11C	0,6	84	0,3	91
TQ25	0,8	88	0,8	94
TQ58	0,8	91	0,8	91
TQ59	1,5	79	1,4	91
1H7	16,0	89	13,1	99
αIR3	5,3	91	Sin inhibición	

¹ Ki de inhibición.
² Nivel máximo de inhibición a una concentración de anticuerpo 1 µM.

EJEMPLO 10: Ensayos de Competición de Respuesta a la Dosis SPA

Este ejemplo presenta un ensayo de centelleo por proximidad (SPA) para evaluar el efecto de los anticuerpos en la interacción de la insulina (INS) con el receptor de insulina (INSR) y de IGF-1 e IGF-2 a IGF-1R.

Las reacciones de unión de IGF-1R para los anticuerpos IgG1 TQ11C, TQ25, TQ 58 y TQ59 contenían 1x PBS, TWEEN® 20 al 0,05% (Mallinkrodt), BSA al 0,1% (EM Science, Gibbstown, NJ), 50 ng de IGF-1R(IGF-1R(ECD)-C3-mulG1Fc, 500 ug de IgG fluoromicrosféricas SPA PVT anti-ratón (Amersham) e IGF-1 o IGF-2 marcado con ¹²⁵I obtenido de Amersham a una concentración final de 0,64 nM. El volumen de reacción total era de 100 µl. Las reacciones de unión a INSR fueron idénticas, excepto que contenían 50 ng INSR(ECD)-muFc y ¹²⁵I-INS (Amersham) 0,64 nM. El receptor se cargó en microesferas SPA PVT durante 1 hora a temperatura ambiente antes del ensamblaje de las reacciones de unión. Para generar datos de dosis-respuesta, los anticuerpos o los factores de crecimiento no marcados se agregaron a concentraciones crecientes (10⁻¹¹M a 10⁻⁶M) simultáneamente con factores de crecimiento marcados con ¹²⁵I. Esencialmente, toda la unión se hizo competir con el exceso de factores de crecimiento no marcados. El fondo independiente del receptor, causado por la estimulación y aleatoria de las microesferas SPT PVT, fue inferior al 0,5% del ¹²⁵I cpm de entrada. Los datos se expresaron como el porcentaje de ligando total restante menos el fondo restante después de la competencia con el exceso de IGF-1 o IGF-2 de crecimiento sin marcar. Las curvas de competencia se generaron con el software GraphPad Prism utilizando un modelo de equilibrio de un solo componente.

EJEMPLO 11: Anticuerpo Unión a IGF-1R

Este ejemplo proporciona un método para detectar la unión de un anticuerpo anti-IGF-1R a IGF-1R.

El BIACORE® 2000, chip del sensor CM5, surfactante P20, HBS-EP (HEPES 10mM, NaCl 0,15M, EDTA 3,4mM, P20 al 0,005%, pH 7,4), kit de acoplamiento de amina, acetato 10 mM pH 4,5 y glicina 10 mM pH 1,5 se compraron de BIACore, Inc. (Piscataway, NJ). La solución salina tamponada con fosfato (PBS, 1X, sin cloruro de calcio, sin cloruro de magnesio) era de Gibco. La seroalbúmina bovina (BSA, fracción V, libre de IgG) era de Sigma. La proteína G recombinante ("rProteína G") era de Pierce Biotechnology.

La inmovilización de la rProteína G e IGF-1R-C3-muFc en la superficie del chip del sensor se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante, utilizando un flujo continuo de HEPES 10 mM, NaCl 0,15M, EDTA 3,4mM, P20 al 0,005%, pH 7,4 (tampón HBS-EP). En resumen, los grupos carboxilo en las superficies de los chips del sensor se activaron inyectando 60 µl de una mezcla que contenía N-etil-N'-(dimetilaminopropil) carbodiimida 0,2 M (EDC) y N-

hidroxisuccinimida 0,05 M (NHS). Se obtuvieron superficies específicas inyectando la rproteína A (Pierce) o IGF-1R-C3-mFc diluidos en acetato 10 mM, pH 4.5 a concentraciones entre 20 y 50 µg/ml. El exceso de grupos reactivos en las superficies se desactivó inyectando 60 µl de etanolamina 1M. Los niveles finales inmovilizados fueron 5.000-6.000 unidades de resonancia (RU) para las superficies de Proteína G, y -7.800 RU para las superficies de IGF-1R-mFc. También se preparó una superficie de referencia en blanco, acoplada de manera simulada en el chip sensor IGF-1R-mFc.

El análisis cinético de la interacción entre IGF-1R-mFc y los anticuerpos se realizó de la siguiente manera. Los anticuerpos, así como un anticuerpo de control positivo (quimera anti-IR3-CDR-humano-ratón) se diluyeron en PBS + P20 al 0,005% + 0,1 mg/ml de BSA y se inyectaron sobre las superficies de Proteína G para capturar los anticuerpos. IGF-1R-mFc se diluyó en PBS + P20 al 0,005% + 0,1 mg/ml de BSA de 500 nM a 3,9 nM, y cada concentración se inyectó sobre las superficies del anticuerpo capturado, así como sobre una superficie de proteína G en blanco para la sustracción del fondo. Después de una disociación de 10 minutos, cada superficie se regeneró inyectando glicina 10 mM, pH 1,5. El análisis cinético de los sensogramas resultantes se realizó utilizando BIAEvaluation, v. 3.2 (BIAcore, Inc.).

Se realizó un análisis de afinidad de la solución incubando dos concentraciones diferentes (0,2 nM y 1 nM) de anticuerpo con concentraciones variables (0,01 nM a 50 nM) de IGF-1R-mFc en PBS + P-20 al 0,005% + 0,1 mg/ml BSA. Las incubaciones se realizaron a temperatura ambiente durante al menos cinco horas para permitir que las muestras alcanzaran el equilibrio. Las muestras se inyectaron a continuación sobre la superficie inmovilizada de IGF-1R-mFc. Después de la inyección de la muestra, las superficies se regeneraron inyectando 25 µl de glicina 8 mM, pH 1,5. La señal de unión obtenida es proporcional al anticuerpo libre en solución en equilibrio. La constante de equilibrio de disociación (K_D) se obtuvo a partir del análisis de regresión no lineal de las curvas de competencia utilizando un modelo de unión homogénea de doble curva en un sitio (software KinExA v. 2.3, Sapidyne Instruments Inc., Boise ID). Los datos se muestran en la Tabla 7

Tabla 7

Anticuerpo	k_{oa} (1/Ms)	K_d (1/s)	Método cinético K_d (k_a/k_d)	Método de Equilibrio K_d
TQ11C	$6,0 \times 10^4$	$6,7 \times 10^{-5}$	1,1 nM	0,3 nM
TQ25	$4,4 \times 10^4$	$< < 5 \times 10^{-5}$		0,10 nM
TQ58	$1,1 \times 10^5$	$2,8 \times 10^{-5}$	0,25 nM	0,25 nM
TQ59	$6,9 \times 10^4$	$2,1 \times 10^{-4}$	3,0 nM	0,30 nM

EJEMPLO 12: Mapeo de epítomos de Proteínas de Fusión con Avidina

Este ejemplo proporciona un método para determinar el epítipo de IGF-1R unido por un anticuerpo anti-IGF-1R.

Los subdominios de IGF-1R unidos por los anticuerpos TQ11C, TQ25, TQ58 y TQ59 se determinaron utilizando proteínas de fusión avidina-IGF-1R. Para expresar cada proteína, las secuencias de ADN codificantes del IGF-1R completo(ECD) se clonaron en el vector de expresión pCep4-avidina-C, de modo que la secuencia de avidina de pollo se une al extremo C de la proteína IGF-1R expresada. La secuencia de codificación del ECD (1-932) se amplificó por PCR a partir de un plásmido IGF-1R parental utilizando los cebadores de PCR 2804-25:

5' GCAAGCTTGGGAGAAATCTGCGGCCAG 3' SEQ ID NO:265 y 2826-68:

5' ATTGCGGCCGCTTCATATCCTGTTTTGGCCTG 3' SEQ ID NO:266

Los cebadores incluyen un sitio 5' *Hind* III y un sitio 3' *Not* I para clonar en pCep4avidina-C. La secuencia de aminoácidos de la proteína de fusión avidina-IGF-1R(ECD) humana se muestra en la Figura 12. Las construcciones de subdominios de IGF-1R utilizadas para el mapeo de epítomos incluyeron: L1 (1-151), CR (152-298), L2 (299-461), FnIII-1 (461-579), FnIII-2/ID (580-798), FnIII-3 (799-901), L1+CR+L2 (1-461) y L1+CR (1-298). Las coordenadas de aminoácidos del subdominio de IGF-1R representadas en cada plásmido de expresión se dan entre paréntesis. La secuencia codificante de cada dominio se amplificó por PCR a partir de un clon de ADNc de IGF1R parental utilizando los siguientes pares de cebadores:

L1:

2804-25: (SEQ ID NO:265)

2804-19:

5' ATTGCGGCCGCCCCACATTCCTTTGGGGGC 3' SEQ ID NO:267

CR:

2804-38:

5' AGCAAGCTTGGACCTGTGTCCAGGGACC 3' SEQ ID NO:268

ES 2 707 551 T3

2804-20:
5' ATTGCGGCCGCGCAAGGACCTTCACAAGGG 3' SEQ ID NO:269

L2:

5

2804-39:
5' AGCAAGCTTGCCGAAGGTCTGTGAGGAAG 3' SEQ ID NO:270
2804-23:
5' ATTGCGGCCGCACTTTACAGGAGGCTCTC 3' SEQ ID NO:271

10

FnIII-1:

2808-08:
5' AGCAAGCTTGGACGTCTGCATTTACCTC 3' SEQ ID NO:272
2804-52:
5' ATTGCGGCCGCGGTGCGAATGTACAAGATCTC 3' SEQ ID NO:273

15

FnIII-2+ID:

2804-41:
5' AGCAAGCTTGAATGCTTCAGTTCCTTCCATTC 3' SEQ ID NO:274
2804-51:
5' ATTGCGGCCGCGAGTCCTTGCAAAGACGAAGTTG 3' SEQ ID NO:275

20

FnIII-3:

2804-42:
5' AGCAAGCTTGATGCCCGCAGAAGGAGCAG 3' SEQ ID NO:276
2804-50:
5' ATTGCGGCCGCTTTAATGGCCACTCTGGTTTC 3' SEQ ID NO:277

25

30

L1+CR+L2:

2804-25:
5' AGCAAGCTTGGGAGAAATCTGCGGGCCAG 3' SEQ ID NO:278 2804-23 (SEQ ID NO:272)
L1+CR:
2804-25: AGC AAG CTT GGG AGA AAT CTG CGG GCC AG (SEQ ID NO:279) 2804-20 (SEQ ID NO:270)

35

40

Los cebadores incluyeron el sitio *Hind* III y *Not* I para la clonación como se describe para el IGF-1R (ECD). Los subdominios de IGF-1R se clonaron en el vector de expresión pCep4avidina-N de tal manera que la secuencia de avidina de pollo (con secuencia de señal endógena) se une al extremo N de las proteínas IGF-1R expresadas. La expresión de cada proteína de fusión con avidina se logró mediante la transfección transitoria de células 293-EBNA humanas (Invitrogen) en cultivos en frascos rotatorios. Las células fueron cultivadas y mantenidas en DMEM complementado con FBS al 5% + 1x aminoácidos no esenciales + 1x Pen Strep Glut + 1x Piruvato Sódico. Aproximadamente se sembraron $4-5 \times 10^7$ células 293-EBNA en frascos rotatorios de 850 cm² durante la noche. Las células previamente sembradas se transfectaron con ADN de plásmido pCep4-avidina a continuación al día siguiente usando el reactivo de transfección FUGENE™ 6. La mezcla de reactivos de transfección de ADN se preparó en aproximadamente 6,75 ml de DMEM sin suero. Se agregaron primero 675 µl de reactivo de transfección FUGENE™ 6, seguido de 112,5 µg de ADN plasmídico. El complejo se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla completa se añadió a continuación a un frasco rotatorio. El frasco rotatorio se infundió con una mezcla de gas de CO₂ al 5%, se tapó herméticamente y se colocó en una incubadora a 37 °C en una rejilla rotatoria que giraba a 0,35 RPM. La transfección se realizó durante 24 horas, después de lo cual el medio se reemplazó con 100 ml de DMEM + 1X Insulina-Transferrina-suplemento de Selenio+ 1X Pen Strep Glu + 1X Aminoácidos no esenciales + 1X Piruvato sódico. La recolección del medio condicionado y el reemplazo con medio fresco se realizaron a intervalos de 48 horas (2-3 ciclos). El medio condicionado sin suero recogido se reunió y se aclaró por centrifugación a 10.000 x g durante 30 minutos a 4 °C.

45

50

55

60

65

La concentración de avidina-fusión en cada medio condicionado se determinó utilizando un método cuantitativo basado en FACS. La proteína de fusión con avidina en 200 µl de medio condicionado se capturó por incubación durante 2 horas a temperatura ambiente con 5 µl (~ $3,5 \times 10^5$) de perlas de poliestireno recubiertas con biotina (Spherotech, Inc., Libertyville, IL). El medio condicionado se eliminó mediante tres ciclos de centrifugación y resuspensión de las perlas recubiertas con avidina en PBS que contenía BSA al 0,5% (BPBS). Las perlas con avidina se tiñeron con 1 µg/ml de anticuerpo anti-avidina marcado con FITC de cabra (Vector Lab Burlingame, CA) en 1 ml de BPBS. Después de 0,5 h, los complejos de anticuerpo-perlas de incubación se recogieron mediante centrifugación a 1800 rpm durante 5 minutos y el sedimento se lavó tres veces. La fluorescencia de FITC se detectó con un FACSCAN (Beckton Dickson Bioscience, Franklin Lakes, NJ). La señal se convirtió en masa proteica

utilizando una curva patrón derivada de avidina recombinante. Para el mapeo de epítomos, las perlas de biotina se cargaron con 50-100 ng de proteína de fusión con avidina por $-3,5 \times 10^5$ perlas de perlas por incubación con la cantidad apropiada (1-20 ml) de medio condicionado. Las perlas cargadas se lavaron extensivamente y se resuspendieron en 1 ml de BPBS. Para todos los experimentos, las perlas de biotina se bloquearon con BSA al 10% en PBS antes de cargar la proteína de fusión.

Método 1, Ensayo de un Color: Las perlas de poliestireno recubiertas con biotina cargadas con IGF-1R (ECD) y las proteínas de fusión del subdominio de IGF-1R se mezclaron con 1 μ g de anticuerpo anti-IGF-1R en 1 ml de BPBS. Después de la incubación durante 1 hora a temperatura ambiente, se agregaron 4 ml de tampón de lavado y los complejos de perlas de anticuerpos se recogieron por centrifugación durante 5 minutos a 750 g. El sedimento se lavó 3 veces por resuspensión en 4 ml de BPBS. El anticuerpo unido a los complejos de perlas de avidina se detectó mediante el tratamiento con 0.5 μ g/ml de F(ab)₂ anti-humano de cabra marcado con ficoeritrina- (PE) (Southern Biotech Associates, Inc., Birmingham, AL) en 1 ml de BPBS. Se descubrió que los anticuerpos probados se unen a la proteína de fusión con avidina que contiene el ECD de IGF-1R completo y el dominio L2. La unión a L1, CR o FnIII-1 no se detectó en este experimento. También se observó una reacción relativamente débil con el dominio L1.

Método 2, Ensayo de dos Colores: Para monitorizar simultáneamente las cantidades de anticuerpo monoclonal anti-IGF-1R y la fusión con avidina unida a las perlas de biotina, se incluyó el anticuerpo anti-avidina marcado con FITC (1 μ g/ml) en la reacción de unión en combinación con 0,5 μ g/ml de IgG1 anti-humana de cabra marcada con PE. Las perlas se prepararon para el análisis FACSCAN como se describe para el ensayo de un color.

Método 3, Competencia de Anticuerpos: Para preparar el marcaje con fluoresceína, los anticuerpos se dializaron o se resuspendieron a una concentración de 1 mg/ml en PBS (pH 8,5). Se añadió a la proteína isómeros mixtos del marcador (ácido [6-fluoresceína-5-(y-6) -carboxamido] hexanoico, éster de succinimidilo 5 (6)-SFX) de Molecular Probes (Eugene, OR, No. Cat. F2181) a una relación molar de 9.5:1 (marcador: proteína) de un stock de marcador de 5 mg/ml en DMSO. La mezcla se incubó a 4 °C durante la noche en la oscuridad. El anticuerpo marcado se separó del marcador libre mediante diálisis en PBS. Las proporciones FITC/anticuerpo obtenidas oscilaron entre 3 y 8. Para cada experimento de competencia, se montó una reacción de unión que contenía un exceso de 50 veces (10-50 μ g/ml) de anticuerpo competidor no marcado, $3,5 \times 10^5$ perlas de biotina recubiertas con proteína de fusión con avidina en BPBS. El anticuerpo marcado con FITC (1 μ g/ml) se añadió después de una preincubación de 30 minutos. El proceso siguió el método de un color desde este punto en adelante.

Cada uno de los cuatro anticuerpos probados se une al dominio L2 de IGF-1R, tal como se muestra en la Tabla 8. Sin embargo, los contactos precisos de aminoácidos de cada anticuerpo en el dominio L2 de IGF-1R pueden diferir.

Tabla 8

Anticuerpo	L1 ¹	CR ¹	L2 ¹	FnIII-1 ¹	ECD ^{1,2}
TQ11C	No	No	Sí	No	Sí
TQ25	No	No	Sí	No	Sí
TQ58	Sí	No	Sí	No	Sí
TQ59	No	No	Sí	No	Sí

¹ El mapeo de epítomos se realizó con proteínas de fusión avidina-IGF-1R que contienen las regiones de IGF-1R humano indicadas.

² La fusión del ECD contiene L1+CR+L2+FnIII-1+FnIII-2+ID+FnIII-3.

EJEMPLO 13: Unión de anticuerpos al IGF-1R de la superficie celular

Este ejemplo proporciona un método para detectar la unión de un anticuerpo anti-IGF-1R a IGF-1R expresado en la superficie celular.

La capacidad de los anticuerpos TQ11C, TQ25, TQ58 y TQ59 para unirse al IGF-1R humano presentado en la superficie celular se evaluó utilizando fibroblastos Balb/C 3T3 y células de cáncer de mama humano MCF-7 diseñadas para sobreexpresar el receptor IGF-1R humano en un nivel de $\sim 3-4 \times 10^5$ moléculas por célula. Se derivó una línea celular Balb/C 3T3 que sobreexpresa de forma estable el IGF-1R humano ($\sim 3 \times 10^5$ receptores por célula) utilizando un vector retroviral esencialmente como lo describen Pietrzowski et al., 1992, Cell Growth Differentiation 3:199-205. Las células de cáncer de mama MCF-7 que sobreproducen huIGF-1R se transfectaron con un vector de expresión pcDNA3.1 (Invitrogen Corp.). Las células resistentes a la zeocina que expresan un alto nivel de hu IGF-1R ($\sim 4 \times 10^5$ receptores por célula) se expandieron después de la selección por FACS utilizando el anticuerpo monoclonal α IR3 anti-IGF-1R y un anticuerpo IgG anti-murino de cabra marcado con PE (Laboratorios Caltag, Burlingame, CA). El proceso de selección y expansión se repitió cuatro veces.

La tinción del anticuerpo del receptor IGF-1R y la expresión del receptor se monitorizaron mediante FACS de la siguiente manera: las células se liberaron de los matraces T175 (Corning) lavando 2 veces con exceso de PBS (libre de Ca/Mg) seguido de un tratamiento con 5 ml de Tampón de Disociación Celular (Sigma) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las células se recogieron por centrifugación y se lavaron dos veces resuspendiéndolas en

PBS y por centrifugación. Para la tinción primaria del anticuerpo, se agregó 1 µg de anticuerpo a 10⁶ células resuspendidas en 100 µl de PBS más BSA al 0,5% (BPBS) y las células se incubaron a 4 °C durante 1,5 h. Las células se recogieron por centrifugación y se lavaron dos veces con BPBS para eliminar el anticuerpo primario no unido. Las células se resuspendieron en 100 µl de BPBS y se incubaron con 1 µg de F(ab '2 anti-humano de cabra marcado con FITC (Southern Biotechnology Associates, Inc., Birmingham, AL) a 4 °C durante 30 minutos. Después del lavado para eliminar el anticuerpo secundario con FITC no unido, las células se resuspendieron en 1 ml de PBS + BSA al 0,5% y la fluorescencia de las células con FITC se detectó con un FACSCAN (Beckton Dickson Bioscience, Franklin Lakes, NJ). Los niveles de fluorescencia se convirtieron en niveles de receptores absolutos utilizando microperlas de Quantum (Bangs Laboratories, Inc., Fishers, IN) con capacidad de unión a IgG1 predeterminada para generar una curva patrón. La reducción de datos se realizó con el software QuickCal v2.1 (Verity Software House, Topsham, ME) proporcionado por el fabricante.

EL pico de la intensidad de la fluorescencia del marcaje del anticuerpo anti-IGF-1R de los sobreexpresores de IGF-1R se incrementó 10-20 veces en relación con las células Balb/C 3T3 y MCF-7 parentales para cada uno de los anticuerpos probados. Este es el resultado predicho para un anticuerpo que se une específicamente a IGF-1R. La fluorescencia de fondo de las células tratadas sin anticuerpos o secundarias marcadas con FITC solo fueron insignificantes.

EJEMPLO 14: Inhibición de IGF-1R

Este ejemplo presenta métodos para detectar la inhibición de IGF-1R mediante anticuerpos anti-IGF-1R.

Inhibición celular de 32D hu IGF-1R+IRS-1

Las células 32D murinas que coexpresan el receptor IGF-1R humano (20 K por célula) y el IRS-1 humano han demostrado ser un sistema eficaz para examinar los componentes moleculares de señalización de IGF-1R Valentinis et al., 1999, J Biol Chem 274:12423-30. Las células 32D normales expresan niveles relativamente bajos de los ortólogos murinos de estos dos productos génicos. Las células 32D normalmente requieren IL3 para el crecimiento y la supervivencia. IGF-1 o IGF-2 pueden reemplazar a IL3 en las células 32D huIGF-1R+IRS-1 como se muestra en la Figura 16, panel A. La EC₅₀ a la curva de respuesta a la dosis de IGF-1 fue de aproximadamente 0,5 nM, mientras que la EC₅₀ de IGF-2 (2,8 nM) es aproximadamente seis veces más alta, lo que refleja una afinidad más débil de IGF-2 por IGF-1R. Para evaluar la capacidad de los anticuerpos TQ11C, TQ25, TQ58 y TQ59 para bloquear la estimulación de IGF-1 o IGF-2, se sembraron placas de microtitulación de 96 pocillos con 30.000 células 32D hu IGF-1R+IRS-1 por pocillo en un volumen de 200 µl de RPMI (Gibco/BRL) que contenía un 5% de suero bovino fetal (Gibco /BRL) y 1x de penicilina, estreptomycin, glutamina (Gibco/BRL) y concentraciones crecientes de anticuerpo (10⁻¹²M a 10⁻⁶M) o ningún anticuerpo. Se agregó IGF-1 (2 nM), IGF-2 (8 nM) o nada después de 1 hora de preincubación con anticuerpo. Se añadió ³H-timidina (1 µCi por pocillo) a las 27 h después de la adición del anticuerpo. Las células se recogieron 21 horas más tarde, y se determinó la incorporación de ³H-timidina en el ADN para cada muestra. Los ensayos se realizaron por triplicado. Se usó un anticuerpo anti-CD20 como control negativo. Cada uno de los anticuerpos TQ11C, TQ25, TQ58 y TQ59 fue capaz de bloquear completamente la estimulación mediada por IGF-1 e IGF-2 de las células 32D. La reducción de la proliferación de fondo en ausencia de IGF-1 e IGF-2 añadidos se debe a la inhibición de los niveles séricos de IGF-1 e IGF-2. Los datos de unión se analizaron utilizando el software GraphPad PRIZM™. Los datos se muestran en la Figura 16.

Inhibición celular de IGF-1R humano en Balb/C 3T3

IGF-1 estimula en gran medida la incorporación de ³H-timidina mediante cultivos de suero de fibroblastos embrionarios de ratón (Balb/C 3T3 o NIH 3T3) que sobreexpresan IGF-1R (~ 1 x 10⁶ IGF1R por célula). Kato et al., 1993, J Biol Chem 268:2655-61; Pietrkowski et al., 1992, Cell Growth Differentiation 3:199-205. Este fenómeno se recapitula tanto con IGF-1 como con IGF-2 en una línea celular Balb / C 3T3 hu sobreexpresora de IGF-1R humano. Ambos factores de crecimiento estimularon la incorporación de la ³H-timidina en aproximadamente 20 veces. La EC₅₀ de la curva de respuesta a la dosis de IGF-1 fue de aproximadamente 0,7 nM, mientras que la EC₅₀ de IGF-2 (4,4 nM) es siete veces mayor, lo que indica una afinidad más débil de IGF-2 para IGF-1R. Para evaluar la capacidad de un anticuerpo dado para bloquear la estimulación con IGF-1 o IGF-2, se sembraron placas de microtitulación de 96 pocillos con 10.000 células por pocillo en un volumen de 200 µl de DMEM (Gibco/BRL) que contenía un 10% de suero de ternera(Gibco/BRL) y 1x de penicilina, estreptomycin, glutamina (Gibco/BRL). Después de la incubación durante la noche, cuando las células eran aproximadamente un 80% confluentes, se reemplazó el medio de crecimiento con 100 µl de DMEM que contenía BSA al 0,1% después del lavado una vez con 200 µl de PBS. Se agregaron anticuerpos a concentraciones crecientes (10⁻¹² M a 10⁻⁶ M), o ningún anticuerpo, a las 24 h después de la inanición del suero. Se agregó IGF-1 (2 nM), IGF-2 (8 nM) y ³H-timidina (1 µCi por pocillo) después de 1 hora de preincubación con anticuerpo. Las células se recogieron 24 horas más tarde, y se determinó la incorporación de ³H-timidina en el ADN para cada muestra. Los ensayos se realizaron por triplicado. Cada anticuerpo fue capaz de bloquear completamente la estimulación mediada por IGF-1 e IGF-2 de las células 3T3, como se muestra en la figura 17. Se usó un anticuerpo anti-CD20 como control negativo ("CD20" en la Figura 17).

EJEMPLO 15: Tratamiento del cáncer en humanos con un anticuerpo anti-IGF-1R

Este ejemplo demuestra que la inhibición de la vía de IGF-1R es eficaz para tratar una variedad de tipos de tumores en sujetos humanos.

5 Los sujetos humanos se seleccionaron para el tratamiento en un Primer Ensayo Clínico en Fase 1 en Humanos con un anticuerpo monoclonal IgG1 del receptor de IGF-1 anti-humano completamente humano que comprende el dominio variable de la cadena ligera identificado en el presente documento como L16 y el dominio variable de la cadena pesada identificado en el presente documento como H16 ("Fármaco de estudio"), tal como se muestra en la
10 Tabla 9.

Tabla 9

Cohorte N.º 1 (1mg/Kg)	
Sujeto n.º 5	
Diagnóstico	Timo
Valor inicial TM (cm)	10
Anticuerpo por dosis (mg)	92,5
Dosificado en los días	1, 15, 29
Tumor del día 50 (cm)	10,4 (+4%)
Sujeto n.º 8	
Diagnóstico	Desconocido
Valor inicial TM (cm)	18,5
Anticuerpo por dosis (mg)	84,1
Dosificado en los días	1, 15, 29, 57, 71, 85, 99, 113, 127, 141, 155
Tumor del día 50 (cm)	18,2 (-2%)
Tumor del día 106 (cm)	18,9 (+2%)
Tumor del día 162 (cm)	23,2 (+25%)
Sujeto n.º 7	
Diagnóstico	Adenoide
Valor inicial TM (cm)	31,1
Anticuerpo por dosis (mg)	60
Dosificado en los días	1, 15, 29, 57, 71, 85
Tumor del día 50 (cm)	30,9 (-1%)
Cohorte N.º 2 (3mg/Kg)	
Sujeto n.º 1	
Diagnóstico	Vaina del nervio
Valor inicial TM (cm)	1,1
Anticuerpo por dosis (mg)	208
Dosificado en los días	1, 15, 29
Tumor del día 50 (cm)	1,4 (+27%)
Sujeto n.º 11	
Diagnóstico	Carcinoide
Valor inicial TM (cm)	13,1
Anticuerpo por dosis (mg)	Semana 1-35: 207 Semana 39 y siguientes: 828
Dosificado en los días	1, 15, 29, 57, 85, 99, 120, 134, 148, 162, 176, 190, 204, 218, 232, 246, 260, 274, 296, 308, 331
Tumor del día 50 (cm)	14 (+7%)
Tumor del día 106 (cm)	11 (-16%)
Tumor del día 169 (cm)	10,6 (-19%)
Tumor del día 225 (cm)	8,4 (-36%)
Tumor del día 281 (cm)	8,2 (-37%)
Tumor del día 338 (cm)	6,8 (-48%)
Cohorte N.º 3 (10mg/Kg)	
Sujeto n.º 2	
Diagnóstico	Próstata
Valor inicial TM (cm)	15,6
Anticuerpo por dosis (mg)	790
Dosificado en los días	1, 15, 29
Tumor del día 50 (cm)	18,8 (+21%)

Sujeto n.º 6	
Diagnóstico	Melanoma
Valor inicial TM (cm)	28,1
Anticuerpo por dosis (mg)	854,5
Dosificado en los días	1, 15, 29, 57, 71
Tumor del día 50 (cm)	28,4 (+1%)
Sujeto n.º 4	
Diagnóstico	Colorrectal
Valor inicial TM (cm)	42,2
Anticuerpo por dosis (mg)	895
Dosificado en los días	1, 15, 29
Tumor del día 50 (cm)	45,3 (+7%)
Cohorte N.º 4 (20mg/Kg)	
Sujeto n.º 3	
Diagnóstico	Ovárico
Valor inicial TM (cm)	15,9
Anticuerpo por dosis (mg)	2118
Dosificado en los días	1, 15, 29
Tumor del día 50 (cm)	18,6 (+17%)
Sujeto n.º 9	
Diagnóstico	Mama
Valor inicial TM (cm)	4,8
Anticuerpo por dosis (mg)	1570
Dosificado en los días	1, 15, 29, 57, 71
Tumor del día 50 (cm)	4,7 (-2%)
Cohorte N.º 5 (12mg/Kg)	
Sujeto n.º 12	
Diagnóstico	De Ewing
Valor inicial TM (cm)	9,8
Anticuerpo por dosis (mg)	1190
Dosificado en los días	1, 15, 29, 57, 71
Tumor del día 50 (cm)	2,2 (-78%)
Tumor del día 85 (cm)	0,0 (-100%)
Cohorte N.º 6 (20mg/Kg)	
Sujeto n.º 10	
Diagnóstico	De ojo Adenoide R
Valor inicial TM (cm)	38,7
Anticuerpo por dosis (mg)	1763,6
Dosificado en los días	1, 15, 29, 57, 71
Tumor del día 50 (cm)	35,2 (-9%)

Antes de ser seleccionado para el estudio, cada sujeto había suspendido los tratamientos convencionales disponibles para su enfermedad tumoral particular, si dichos tratamientos estaban disponibles, y estaba recibiendo solo cuidado de apoyo.

5

Cada sujeto se asignó a una de seis cohortes de dosificación. Los sujetos de cualquier cohorte dada recibieron cada uno la misma dosis del Fármaco de Estudio por vía intravenosa. La dosis entre cohortes osciló entre 1 y 20 miligramos de Fármaco de Estudio por kilogramo de masa corporal del sujeto (mg/kg), tal como se muestra en la Tabla 9. El Fármaco de Estudio se formuló a 30 mg/ml en acetato 10 mM, pH 5,2, 5,0% p/v de sorbitol y 0,004% p/v de Polisorbato 20. Durante el curso del tratamiento, los sujetos recibieron el Fármaco de Estudio como su único tratamiento antitumoral. Los sujetos también recibieron cuidados paliativos individualizados, según sea apropiado, para reducir la gravedad de los síntomas.

10

La respuesta al tratamiento se evaluó mediante los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) como se describe en Therasse et al. 2000, J Natl Cancer Inst. 92:205-16. En resumen, antes de la administración de la primera dosis, a cada sujeto se le realizó una tomografía computarizada (TC) para determinar la longitud del tumor medible más grande a lo largo de su diámetro más largo ("Valor inicial TM (cm)" en la Tabla 9). Se utilizaron tomografías computarizadas para medir los mismos tumores a lo largo del mismo diámetro en ciertos puntos después del inicio del tratamiento ("Tumor del Día X (cm)" en la Tabla 9). Cada una de estas mediciones se comparó con el valor inicial del tumor para el mismo sujeto para calcular el porcentaje de aumento o disminución en

15

20

el tamaño del tumor. Como se muestra en la Figura 18 y en la Tabla 9, dos de los sujetos mostraron una reducción en el tamaño del tumor de al menos el 30%. Uno de estos sujetos se clasificó como un respondedor parcial (RP) según RECIST. El otro tenía una reducción del 100% en la dimensión del tumor y, por lo tanto, se clasificó como un respondedor completo (CR) según RECIST. Otros ocho sujetos tuvieron como mejor respuesta una reducción del tamaño del tumor de menos del 30% o un aumento de menos del 20% y, por lo tanto, se clasifican como de enfermedad estable (SD) según los criterios RECIST (téngase en cuenta que uno de estos sujetos tenía como mejor respuesta, una reducción inicial del 2% en el tamaño del tumor, pero que posteriormente el tumor mostró un aumento general del tamaño del 25%. Cada uno de estos sujetos (excepto el sujeto CR, que se analiza a continuación) finalmente mostró una progresión de la enfermedad y se retiró del estudio. Los otros dos sujetos tuvieron mediciones tumorales RECIST que aumentaron en más del 20%, lo que indica una mejor respuesta de la enfermedad progresiva (PD).

El sujeto CR tenía un sarcoma de Ewing clásico (caracterizado por una translocación genética EWS-FLI; véase, *por ejemplo*, Dagher et al., 2001, J Pediatr Hematol Oncol. 23:221-24; Morishita et al., 2001, Mol Biotechnol. 18: 97-104) que habían formado grandes tumores metastásicos en los pulmones, lo que dificultaba la respiración, particularmente mientras se encontraba acostado boca abajo. El sujeto fue resistente a múltiples regímenes de quimioterapia previa, que incluyen 1) adriamicina y citoxano, 2) ifosfamida y vincristina, 3) topotecán y vincristina, 4) taxotere y 5) gemcitabina. El sujeto recibió una primera dosis de 12 mg/kg de anticuerpo anti-IGF-1R. El sujeto experimentó un alivio sintomático significativo dentro de los dos días posteriores a la recepción de la primera dosis del Fármaco de Estudio, lo que le permitió dormir cómodamente en posición prona por primera vez en varios meses. Posteriormente, el sujeto recibió tres dosis de 12 mg/kg a intervalos de 14 días. Cincuenta días después de la primera inyección, una tomografía computarizada del sujeto mostró una disminución en el tamaño del tumor desde la medición del inicial de 9,8 cm a 2,2 cm, o del 78%, utilizando RECIST. En el día 50, al sujeto también se le realizó una exploración PET, que no mostró una captación detectable de glucosa marcada, lo que indica que la mayoría o la totalidad del tejido tumoral restante estaba muerto. En el día 85, el sujeto se sometió a una tomografía computarizada que mostró una resolución completa del tumor desde el diámetro del tratamiento previo de 9,8 cm a 0 cm. El sujeto continuó recibiendo 12 mg/kg del Fármaco de Estudio a intervalos de 14 días y en el día 434 todavía tenía una CR según RECIST.

El sujeto PR tenía un tumor carcinoide intestinal medio y logró una respuesta parcial después de 33 semanas en el ensayo con una disminución de la dimensión del tumor RECIST de 13,1 a 6,8 cm, o del 48%. El sujeto continuó recibiendo 3 mg/kg del Fármaco de Estudio a intervalos de 14 días y mostró una reducción máxima de la dimensión del tumor RECIST del 63%. En el día 655, se descubrió que el sujeto tenía nuevas metástasis óseas y se retiró del estudio.

Algunos sujetos presentaron trombocitopenia de grado 3 o 4. En todos los casos en que se detectó trombocitopenia, se resolvió espontáneamente con el cese o la interrupción de la dosificación. No se observaron casos de sangrado espontáneo en estos sujetos.

Se trataron pacientes adicionales en este estudio que también tenían diagnósticos de sarcoma de Ewing o Tumores Desmoplásicos De Células Redondas Pequeñas. Cada uno de estos sujetos había tenido múltiples regímenes de quimioterapia citotóxica anteriores y posteriormente había mostrado progresión. Doce de estos sujetos recibieron 12 mg/kg (n = 6) o 20 mg/kg (n = 6) del Fármaco de Estudio a intervalos de dos semanas. La tabla 10 muestra los resultados del estudio.

Tabla 10

Número de sujeto	Dosis de Fármaco de Estudio	Translocación	Estado del estudio	PET D8	Mejor respuesta
1	20 mg/kg	N/A	Retirado el día 127	-32%	SD
2	12 mg/kg	N/A	Retirado el día 114	-10%	SD
3	20 mg/kg	N/A	Retirado el día 79	-57%	N/A
4	20 mg/kg	N/A	Retirado el día 58	-60%	PD
5	12 mg/kg	N/A	Retirado el día 57	+ 16%	PD
6	12 mg/kg	N/A	Retirado el día 48	+10%	PD
7	20 mg/kg	Negativo	Retirado el día 43	+11%	PD
8	12 mg/kg	N/A	Retirado el día 39	+25%	PD

Número de sujeto	Dosis de Fármaco de Estudio	Translocación	Estado del estudio	PET D8	Mejor respuesta
9	20 mg/kg	"EWS-FLI"	Retirado el día 37	-11%	PD
10	12 mg/kg	Negativo	Retirado el día 35	+ 1%	PD
11	20 mg/kg	N/A	Retirado el día 34	-35%	PD
12	12 mg/kg	"EWS-FLI"	Retirado el día 23	-12%	PD

5 Dos sujetos fueron clasificados como que tenían una mejor respuesta de SD utilizando los criterios RECIST. Uno de ellos mostró una reducción en la actividad metabólica del tumor del 32%, el otro del 10%, en el día 8 según una exploración PET. Un tercer sujeto logró una PR según RECIST y una reducción del 57% en la actividad metabólica en el día 8. Los tumores en los tres sujetos progresaron posteriormente, por lo que los sujetos fueron retirados del estudio. El resto de los sujetos mostraron una enfermedad progresiva como mejor respuesta y se retiraron del estudio, aunque varios de ellos mostraron reducciones en la actividad metabólica en el día 8 de entre el 11% y el 35%.

10 Los genotipos tumorales de los tres mejores respondedores no estaban disponibles. Sin embargo, se encontró que dos de los sujetos que mostraron una reducción en la actividad metabólica en el día 8 (pero cuya mejor respuesta RECIST fue la PD) contenían la translocación EWS-FLI. Se encontró que otros dos sujetos que mostraron una mejor respuesta RECIST de PD, y que no mostraron cambios o un ligero aumento en la actividad metabólica del tumor en el día 8, no tenían la translocación.

15 Se realizó otro estudio se realizó en sujetos con tumores carcinoides. Cinco sujetos recibieron 6 (n = 1) o 20 mg/kg (n = 4) del Fármaco de Estudio a intervalos de dos semanas. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11

Número de sujeto	Dosis de Fármaco de Estudio (mg/Kg)	Estado del estudio	RECIST	Mejor respuesta
1	20	Retirado el día 288	-32%	PR
2	20	Continuado el día 378	-20%	SD
3	20	Continuado el día 282	-2%	SD
4	6	Retirado el día 112	N/A	SD
5	20	Retirado el día 191	-5%	SD

20 Cada uno de los sujetos se inscribió en el estudio después de haber probado y fallado otros tratamientos. El sujeto 1 mostró una mejor respuesta de PR (reducción del 32% en el tamaño del tumor según los criterios RECIST). Los sujetos restantes mostraron mejores respuestas de SD, con una reducción de entre el 2% y el 20% en el tamaño del tumor según los criterios RECIST.

25 Los sujetos 2 y 3 permanecieron en el estudio el día 378 y el día 282, respectivamente. El sujeto 1 se retiró del estudio el día 288 después de mostrar una enfermedad progresiva. El sujeto 4 se retiró del estudio el día 112 por incumplimiento. El sujeto 5 se retiró del estudio el día 191 después de desarrollar una embolia pulmonar.

30 Se realizó otro estudio en sujetos con cáncer colorrectal (CRC). Siete sujetos recibieron 6 mg/kg de panitumumab (un anticuerpo de receptor anti-EGF humano) y 6 (n = 3) o 12 mg/kg (n = 4) del Fármaco de Estudio a intervalos de dos semanas. Los resultados se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12

Número de sujeto	Dosis de Panitumumab (mg/kg)	Dosis de Fármaco de Estudio (mg/Kg)	Estado del estudio	EGFR anterior	Mejor respuesta de la OMS	Cambio Wk 8 (OMS)	Cambio Wk 8 (RECIST)
1	6	6	Retirado el día 99	Sí	SD	N/A	N/A
2	6	6	Retirado el día 113	Sí	SD	-39%	-27%
3	6	6	Retirado el día 58	-	PD	N/A	N/A
4	6	12	Retirado el día 168	Sí	SD	-19%	-5%
5	6	12	Continuado el día 191	Sí	PR	-54%	-36%

Número de sujeto	Dosis de Panitumumab (mg/kg)	Dosis de Fármaco de Estudio (mg/Kg)	Estado del estudio	EGFR anterior	Mejor respuesta de la OMS	Cambio Wk 8 (OMS)	Cambio Wk 8 (RECIST)
6	6	12	Retirado el día 7	Sí	PD**		
7	6	12	Retirado el día 57	No	PD***	-7%	+1%

* "Sí" indica el sujeto previamente tratado con inhibidor del receptor de EGF
 ** Metástasis cerebrales recién descubiertas en el día 7
 *** Progresión de lesiones no indexadas en el día 57

5 Todos los sujetos tenían neoplasias malignas sólidas avanzadas refractarias respecto a la terapia convencional. En la tabla 12, "Sí" en la columna "EGFR anterior" significa que el sujeto había sido tratado previamente con un anticuerpo del receptor de anti-EGF (ya sea panitumumab o cetuximab). "Mejor respuesta de la OMS" y "Cambio Wk 8 CT (OMS)" se refieren a las evaluaciones de tumores realizadas según los criterios de la OMS (Miller et al., 1981, Cancer 47:207-14).

10 El sujeto 5 mostró una mejor respuesta de la OMS de PR. Se encontró que los tumores del sujeto 5, que experimentaron una mejor respuesta de PR de la OMS y que continuaron en el estudio el día 191, tenían un alelo de tipo silvestre de KRAS. Antes de comenzar el estudio, al sujeto 5 le habían fallado cuatro regímenes de quimioterapia anteriores y cinco ciclos de irinotecán y cetuximab.

15 Tres sujetos con tumores sin CRC también recibieron 6 mg/kg de panitumumab y 6 mg/kg del Fármaco de Estudio y se evaluaron sus mejores respuestas según los criterios de la OMS. Ninguno de estos sujetos había sido tratado previamente con un inhibidor del receptor de EGF. Un primer sujeto con un tumor de tiroides mostró una mejor respuesta de la enfermedad progresiva y se retiró del estudio el día 55. Este sujeto era prediabético antes de la participación en el estudio, con un nivel de glucosa en ayunas de 113 mg/dl, y experimentó una dosis que limita la toxicidad de la hiperglucemia de grado 3. Un segundo sujeto con un tumor de la unión GE tuvo una mejor respuesta de enfermedad estable y se retiró del estudio el día 114. Un tercer sujeto con un tumor pancreático tuvo una mejor respuesta de enfermedad estable y se retiró del estudio el día 106.

25 Otro estudio se realizó con el Fármaco de Estudio en combinación con el tratamiento con gemcitabina en sujetos con una variedad de tipos de tumores. A once sujetos se les administraron tres dosis de gemcitabina a 1000 mg/kg cada cuatro semanas y también se les administró el Fármaco de Estudio 6 (n = 6) o 12 mg/kg (n = 5) cada 2 semanas. Los resultados se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13

Número de sujeto	Dosis de Fármaco de Estudio (mg/Kg)	Diagnóstico	Estado del estudio	TLD	Mejor respuesta de la OMS
1	6	Ovárico	Retirado el día 157	No	SD
2	6	Ovárico	Retirado el día 126	No	SD
3	6	Pulmón	Retirado el día 53	Sí*	PD
4	6	Carcinoide	Retirado el día 112	No	SD
5	6	Pulmón	Retirado el día 56	No	SD
6	6	Cabeza y Cuello	Retirado el día 123	No	SD
7	12	Colon	Retirado el día 106	No	SD
8	12	Mama	Retirado el día 184	No	SD
9	12	Colon	Continuado el día 116	No	SD
10	12	Próstata	Continuado el día 114	No	SD
11	12	Vesícula biliar	Continuado el día 47	No	N/A

* Neutropenia de grado 4 en el día 8

30 Todos menos uno de los sujetos evaluados tuvieron una mejor respuesta según los criterios de la OMS de enfermedad estable. El sujeto 3 tuvo una mejor respuesta de enfermedad progresiva y también mostró una toxicidad limitante de la dosis ("DLT" en la Tabla 13) de neutropenia de Grado 4 en el día 8.

EJEMPLO 16: Correlación de Marcadores Moleculares con Respuesta a la Inhibición de la Señalización del Receptor de IGF-1

35 Este ejemplo demuestra que se pueden usar marcadores moleculares para determinar si es más probable o menos probable que un sujeto responda a un tratamiento antitumoral que comprenda un inhibidor de la señalización del receptor de IGF-1.

Se encontró que la presencia o ausencia de ciertos biomarcadores se correlaciona con la respuesta de los sujetos al tratamiento con un inhibidor de la señalización del receptor de IGF-1. De los sujetos enumerados en la Tabla 9, ambos sujetos con progresión de la enfermedad (PD) después de ocho semanas de tratamiento mostraron una reducción de la expresión de PTEN (pérdida completa de la expresión de PTEN en el 10% de las células tumorales observadas en un sujeto, pérdida completa de PTEN en el 5% de las células tumorales en el otro sujeto) según se evaluó mediante tinción inmunohistoquímica de cortes de tumores fijados con formalina embebidos en parafina de archivo por un laboratorio contratado (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ), como se muestra en la figura 18. La expresión de PTEN se eliminó completamente (ausente en el 100% de las células tumorales) en un sujeto con enfermedad estable (este sujeto mostró un aumento del 4% en su medición RECIST del tumor). La pérdida de PTEN no se observó en ninguno de los sujetos que tenían una PR o una CR para el tratamiento con el anticuerpo anti-IGF-1R.

También se encontró que el sujeto que muestra una pérdida completa de la expresión de PTEN en el 5% de las células tumorales tenía una mutación de pérdida de función de PTEN (D331G).

Se observó una mutación activadora del gen que codifica KRAS que cambió la glicina que se encuentra normalmente en el codón doce a una cisteína (es decir, G12C de KRAS) en el sujeto con PR con el tumor carcinoide del intestino medio y en otro sujeto con melanoma metastásico que tenía una enfermedad estable después de ocho semanas de tratamiento (aumento de RECIST del 1%).

Para definir adicionalmente la relación entre el genotipo de PTEN y la capacidad de respuesta al tratamiento con un inhibidor del receptor de anti-IGF-1, se identificaron seis líneas celulares de tumores humanas que muestran un estado de PTEN negativo. Su sensibilidad a un anticuerpo anti-IGF-1R se probó *in vivo* en un modelo de xenoinjerto de ratón. Las líneas celulares utilizadas fueron PC-3 y LnCap (próstata), U-87MG (glioblastoma), Cal-51 (mama), 786-0 (riñón) y Colo-320 (colon/carcinoide). Cinco millones de células de cada una de estas líneas celulares se inyectaron por vía subcutánea en el flanco izquierdo de ratones atímicos hembra de 4-6 semanas de edad. Cuando el tamaño promedio del tumor alcanzó aproximadamente 200-220 mm³, los ratones se asignaron al azar en grupos (10 ratones/grupo). La terapia con anticuerpo anti-IGF-1R ("Anticuerpo") a tres dosis (30, 100 o 300 µg/dosis) o control de IgG1 humana ("Control"; 300 µg/dosis) comenzó el día de la aleatorización y continuó hasta el final de cada estudio. La administración de Anticuerpo o Control se realizó dos veces por semana, por vía intraperitoneal. El volumen del tumor y el peso corporal de cada animal se midieron dos veces por semana utilizando calibradores y una escala analítica, respectivamente. Los datos se recogieron como media +/- error estándar. Las líneas celulares se consideraron sensibles al Anticuerpo si se medía una disminución estadísticamente significativa en el volumen del tumor entre cualquier grupo de dosis y el grupo de control. Para el análisis estadístico, se emplearon medidas repetidas ANOVA (RMANOVA), Scheffe post-hoc. Los resultados se muestran en la Tabla 14. Los datos de xenoinjerto mostraron que ninguno de los seis modelos nulos de PTEN estudiados era sensible al Anticuerpo. Por el contrario, todos los modelos de xenoinjertos sensibles mostraron el estado PTEN de tipo silvestre. Estos datos respaldan las observaciones clínicas y apoyan el uso del estado PTEN como un marcador de estratificación negativo para el tratamiento con inhibidores de IGF-1R.

Tabla 14

Línea celular	Estado de PTEN	Estado de p53	Tipo de tumor	Anticuerpo p<0.05 TGI
Colo 205	WT	Mut	Colon	Sí
DLD-1	WT	Mut	Colon	Sí
BT-474	WT	Mut	Mama	Sí
BxPC-3	WT	Mut	Páncreas	Sí
MiaPaCa	WT	Mut	Páncreas	Sí
SJSA-1	WT	mdm2	Osteosarcoma	Sí
U-87MG	Null	Wt	GMB	No
Cal-51	Null	Wt	BBC	No
PC-3	Null	Mut	Próstata	No
LnCap	Null	Wt	Próstata	No
Cal-51	Null	Mut	Mama	No
786-O	Null	Mut	Riñón	No
Colo-320	Null	Mut	Colon/Carcinoide	No

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Amgen Inc.
 Beltran, Pedro J.
 Calzone, Frank J.
 Friberg, Gregory
 Haqq, Christopher
 Tolcher, Anthony W

< 120 > MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA TRATAR ENFERMEDADES TUMORALES

<130> A-1266-WO-PCT

5 <140> --Por asignar--
<141> 29/02/2008

<150> US 60/904.538
<151> 02/03/2007

10 <160> 279

<170> PatentIn versión 3.2

15 <210> 1
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> región variable de cadena ligera

25 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 1

gat	ggt	gtg	atg	act	cag	tct	cca	ctc	tcc	ctg	ccc	gtc	acc	cct	gga	48
Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly	
1				5					10					15		

gag	ccg	gcc	tcc	atc	tcc	tgc	agg	tct	agt	cag	agc	ctc	ctg	cat	agt	96
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	His	Ser	
			20					25					30			

agt	gga	tac	aac	tat	ttg	gat	tgg	tac	ctg	cag	aag	cca	ggg	cag	tct	144
Ser	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Leu	Asp	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	
		35					40					45				

cca	cag	ctc	ctg	atc	tat	ttg	ggt	tct	aat	cgg	gcc	tcc	ggg	gtc	cct	192
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	Ser	Asn	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	
		50				55					60					

gac	agg	ttc	agt	ggc	agt	gga	tca	ggc	aca	gat	ttt	aca	ctg	aaa	atc	240
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
65					70					75					80	

agc	aga	gtg	gag	gct	gag	gat	ggt	ggg	ggt	tat	tac	tgc	atg	caa	gct	288
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ala	
				85				90						95		

cta	caa	act	ccg	atc	acc	ttc	ggc	caa	ggg	aca	cga	ctg	gag	att	aaa	336
Leu	Gln	Thr	Pro	Ile	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	
			100					105					110			

30 <210> 2
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> región variable de cadena ligera

<400> 2

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

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

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

5 <210> 3
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(327)

15 <400> 3

atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga gag ccg gcc
 Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala
 1 5 10 15

48

ES 2 707 551 T3

tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt aat gga tac 96
 Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr
 20 25 30

aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct cca cag ctc 144
 Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu
 35 40 45

ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct gac agg ttc 192
 Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc agc aga gtg 240
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val
 65 70 75 80

gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct cta caa act 288
 Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr
 85 90 95

ccg atc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa 327
 Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

5 <210> 4
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena ligera
 <400> 4

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

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

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

15 <210> 5
 <211> 336
 <212> ADN

ES 2 707 551 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> región variable de cadena ligera

5

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(336)

10

<400> 5

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga	48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
1 5 10 15	
gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt	96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser	
20 25 30	
aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct	144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
35 40 45	
cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct	192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro	
50 55 60	
gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc	240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
65 70 75 80	
agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct	288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala	
85 90 95	
cta caa act cca ctc act ttc ggc ggc ggg acc aag gtg gag atc aaa	336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
100 105 110	

<210> 6

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> región variable de cadena ligera

20

<400> 6

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

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

25

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

5 <210> 7
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

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

15 <400> 7

gaa att gtg atg acg cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

cta caa act cct cac act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336

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

20 <210> 8
 <211> 112

ES 2 707 551 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 8

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

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

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

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

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

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

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

10 <210> 9
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

20 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(336)

<400> 9

gaa att gtg ctg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

25 gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96

ES 2 707 551 T3

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 cta caa acc cct ctc act ttc ggc cct ggg acc aaa gtg gat atc aaa 336
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105 110

<210> 10
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 10

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

<210> 11
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 707 551 T3

<220>
<223> región variable de cadena ligera

5 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 11

10
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg gcc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ala Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa act ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

15 <210> 12
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> región variable de cadena ligera

<400> 12

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

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

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

<210> 13
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

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

<400> 13

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

cta caa act cct ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 14
 <211> 112
 <212> PRT

ES 2 707 551 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> región variable de cadena ligera

5

<400> 14

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

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

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

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

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

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

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

10

<210> 15

<211> 336

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> región variable de cadena ligera

<220>

<221> CDS

20

<222> (1)..(336).

<400> 15

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

ES 2 707 551 T3

	20		25		30	
	aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct					144
	Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser					
	35		40		45	
	cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct					192
	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro					
	50		55		60	
	gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc					240
	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile					
	65		70		75	80
	agc aga gtg gag gct gaa gat gtt ggg gtt tat tac tgt atg caa gct					288
	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala					
	85		90		95	
	cta caa acc ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa					336
	Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
	100		105		110	

5 <210> 16
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 16

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

15 <210> 17
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 707 551 T3

<220>
<223> región variable de cadena ligera

5 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 17

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa act ccg ttc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa 336
Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
10 100 105 110

<210> 18
<211> 112
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> región variable de cadena ligera

20 <400> 18

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

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

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

<210> 19
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

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

<400> 19

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

cta caa act cct ctg gcg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa 336
 Leu Gln Thr Pro Leu Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 20
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 707 551 T3

<220>

<223> región variable de cadena ligera

5 <400> 20

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

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

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

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

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

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

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

<210> 21

10 <211> 336

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> región variable de cadena ligera

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(336)

20 <400> 21

gaa att gtg ctg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

ES 2 707 551 T3

aat gga tac aac tat ttg aat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

gac agg ttc agt gcc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
 Asp Arg Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

cta caa act cct atc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa 336
 Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

5 <210> 22
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena ligera
 <400> 22

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

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

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

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

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

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

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

15 <210> 23
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

ES 2 707 551 T3

<220>
 <221> CDS
 <222> (1).. (333)

5

<400> 23

```

aat ttt atg ctg act cag ccc cac tct gtg tcg gag tct ccg ggg aag      48
Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1           5           10           15

acg gta acc atc tcc tgc acc cgc agc agt ggc agc att gcc agc aac      96
Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
           20           25           30

tat gtg cag tgg tac cag cag cgc ccg ggc agt tcc ccc acc act gtg      144
Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
           35           40           45

atc tat gag gat aac caa aga ccc tct ggg gtc cct gat cgg ttc tct      192
Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
           50           55           60

ggc tcc atc gac agc tcc tcc aac tct gcc tcc ctc acc atc tct gga      240
Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65           70           75           80

ctg aag act gag gac gag gct gac tac tac tgt cag tct tat gat agc      288
Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
           85           90           95

agc aat cag aga gtg ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta      333
Ser Asn Gln Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
           100           105           110
    
```

10 <210> 24
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 24

```

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

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

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
    
```

20

ES 2 707 551 T3

35

40

45

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

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

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

Ser Asn Gln Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 25

<211> 336

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> región variable de cadena ligera

<220>

<221> CDS

<222> (1).. (336)

<400> 25

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa acc ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 26

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 707 551 T3

<220>

<223> región variable de cadena ligera

<400> 26

5

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

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

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

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

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

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

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

<210> 27

<211> 336

10

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> región variable de cadena ligera

15

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(336)

20

<400> 27

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

ES 2 707 551 T3

```

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
      35                                40                                45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
      50                                55                                60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
      65                                70                                75                                80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
      85                                90                                95

cta caa act cct ctt act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa      336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
      100                                105                                110

```

5 <210> 28
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena ligera
 <400> 28

```

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

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

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

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

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

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

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

```

15 <210> 29
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

ES 2 707 551 T3

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

5

<400> 29

```

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga      48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1          5          10          15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
          20          25          30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg caa aag cca ggg cag tct      144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
          35          40          45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct tat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro
          50          55          60

gac agg ttc agt gcc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65          70          75          80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
          85          90          95

cta caa act ccg atc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa      336
Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
          100          105          110
    
```

10 <210> 30
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 30

```

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

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

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

20

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

5 <210> 31
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

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

15 <400> 31

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

agc agg gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa ggt 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
 85 90 95

aca cac tgg cct ctg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gag atc áaa 336
 Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

20 <210> 32
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

ES 2 707 551 T3

<400> 32

```

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

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

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

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

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

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

Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105          110
    
```

5 <210> 33
 <211> 335
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

<220>
 <221> CDS
 15 <222> (1).. (333)

<400> 33

```

gaa att gtg atg acg cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga      48
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1           5           10           15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
          20           25           30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
    
```

ES 2 707 551 T3

Asn	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Leu	Asp	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser		
		35					40					45					
cca	cag	ctc	ctg	atc	tat	ttg	ggg	tct	aat	cgg	gcc	tcc	ggg	gtc	cct		192
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	Ser	Asn	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro		
	50					55					60						
gac	agg	ttc	agt	ggc	agt	gga	tca	ggc	aca	gat	ttt	aca	ctg	aaa	atc		240
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile		
65					70					75					80		
agc	aga	gtg	gag	gct	gag	gat	ggt	ggg	ggt	tat	tac	tgc	atg	caa	gct		288
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ala		
				85					90						95		
cta	caa	act	cct	ctc	act	ttc	ggc	gga	ggg	acc	aag	gtg	gag	atc	aa		335
Leu	Gln	Thr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile			
			100					105					110				

<210> 34
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

10

<400> 34

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

<210> 35
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

20

<220>

ES 2 707 551 T3

<221> CDS
 <222> (1)..(321)

<400> 35

5
 gac atc cag ttg acc cag tct cca tct tcc gtg tct gcg tct gtc gga 48
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 gac aga gtc acc atc act tgt cgg gcg agt cag ggt att agc agg tgg 96
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp
 20 25 30
 tta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg aaa gcc cct aga ctc ctg atc 144
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 tat gct gcg tcc ggt tta caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc 192
 Tyr Ala Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc aac ctg cag cct 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 gaa gat ttt gca act tac tat tgt caa cag gct agc agt ttt cca atc 288
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Ile
 85 90 95
 acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag act aaa 321
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Thr Lys
 100 105

<210> 36
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 36

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

ES 2 707 551 T3

Tyr Ala Ala Ser Gly 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 Asn Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

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

<210> 37
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

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

<400> 37

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt gga gtt tat tac tgc atg caa gct 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

cta caa act ccg tac act ttt ggc cag ggg acc aag ctg gag atc aaa 336
 Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 38
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

ES 2 707 551 T3

<400> 38

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

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

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

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

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

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

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

5

<210> 39

<211> 336

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> región variable de cadena ligera

15

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 39

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

20

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

ES 2 707 551 T3

	35		40		45													
	cca	cag	ctc	ctg	atc	tat	ttg	ggt	tct	aat	cgg	gcc	tcc	ggg	gtc	cct	192	
	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	Ser	Asn	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro		
	50						55					60						
	aac	agg	ttc	agt	ggc	agt	gga	tca	ggc	aca	gat	ttt	aca	ctg	aaa	atc	240	
	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile		
	65					70					75				80			
	agc	aga	gtg	gag	gct	gag	gat	gtt	ggg	gtt	tat	tac	tgc	atg	caa	gct	288	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ala		
					85					90					95			
	cta	caa	act	cca	ttc	act	ttc	ggc	cct	ggg	acc	aaa	gtg	gat	atc	aaa	336	
	Leu	Gln	Thr	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Ile	Lys		
				100					105						110			

<210> 40
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

10

<400> 40

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

<210> 41
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

20

<220>

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

<400> 41

5
 gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 cat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
 His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 cca caa ctt ctg atc tat ttg ggt tct tat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa tct 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
 85 90 95
 cta gaa gtt ccg ttc act ttt ggc cag ggg acc aag ctg gag atc aaa 336
 Leu Glu Val Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 42
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 42

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

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

<210> 43
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

<220>
 <221> CDS
 <222> (1).. (321)

<400> 43

tct tct gag ctg act cag gac cct gct gtg tct gtg gcc ttg gga cag 48
 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15

aca gtc agg atc aca tgc caa gga gac agc ctc aga att tat tat aca 96
 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ile Tyr Tyr Thr
 20 25 30

ggc tgg tac caa cag aag cca gga cag gcc cct gtg ctt gtc ctc ttt 144
 Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Leu Phe
 35 40 45

ggt aag aac aat cgg ccc tca ggg atc cca gac cga ttc tct ggc tcc 192
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

cac tca ggg aac aca gct tcc ttg acc atc act ggg gct caa gcg gaa 240
 His Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80

gat gag gct gac tat tac tgt aac tcc cgg gac atc act ggt gtc cat 288
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ile Thr Gly Val His
 85 90 95

cga ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta 321
 Arg Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 44
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

ES 2 707 551 T3

<400> 44

```

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

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

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

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

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

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

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

```

5 <210> 45
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

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

<400> 45

```

gaa att gtg ctg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga      48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1          5          10          15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
          20          25          30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
          35          40          45

```

20

ES 2 707 551 T3

```

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
   50                               55                               60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
   65                               70                               75                               80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                               85                               90                               95

cta caa act cct ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa      336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
                               100                               105                               110

```

5 <210> 46
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 46

```

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

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

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

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

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

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

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

```

15 <210> 47
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

<220>
 <221> CDS
 25 <222> (1)..(336)

ES 2 707 551 T3

<400> 47

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga	48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
1 5 10 15	
gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt	96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser	
20 25 30	
aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct	144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
35 40 45	
cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct	192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro	
50 55 60	
gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc	240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
65 70 75 80	
agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct	288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala	
85 90 95	
cta caa act cct aac act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa	336
Leu Gln Thr Pro Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
100 105 110	

5 <210> 48
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 48

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

15

ES 2 707 551 T3

50

55

60

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

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

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

<210> 49

<211> 336

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> región variable de cadena ligera

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(336)

15 <400> 49

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa act cca atc act ttc ggc cct ggg acc aaa gtg gat atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 50

20 <211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> región variable de cadena ligera

<400> 50

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

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

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

5 <210> 51
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

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

<400> 51

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

aat gga tac acc tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
 Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

ES 2 707 551 T3

```

cca caa ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
   50                               55                               60

gac agg ttc agc ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
   65                               70                               75                               80

agc aga gtg gag cct gag gat gtt ggg gtc tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                               85                               90                               95

cta gaa atg ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa      336
Leu Glu Met Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
                               100                               105                               110

```

5 <210> 52
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 52

```

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

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

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

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

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

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

Leu Glu Met Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
                               100                               105                               110

```

15 <210> 53
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

<220>
 <221> CDS
 25 <222> (1).. (321)

ES 2 707 551 T3

<400> 53

gac atc cag ttg acc cag tct cca tcc ttc ctg tct gca tct gta gga Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly 1 5 10 15	48
gac aga gtc acc atc act tgc cgg gcc agt cag ggc att agc agt tat Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr 20 25 30	96
tta gcc tgg tat cag caa aaa cca ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile 35 40 45	144
tat gct gca tcc act ttg caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly 50 55 60	192
agt gga tct ggg aca gaa ttc act ctc aca atc agc agc ctg cag cct Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro 65 70 75 80	240
gaa gat ttt gca act tat tac tgt caa cag ctt aat agt tac ccc ctc Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu 85 90 95	288
act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys 100 105	321

5 <210> 54
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 54

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

15

ES 2 707 551 T3

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

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

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

5 <210> 55
<211> 315
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> región variable de cadena ligera

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(315)

15 <400> 55

tcc tat gtg ctg act cag cca ccc tca gtg tcc gtg tcc cca gga cag 48
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

aca gcc agc atc acc tgc tct gga gat aaa ttg ggg gat aaa tat gtt 96
Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val
20 25 30

ggc tgg tat cag caa aag gca ggc caa gcc cct gtt ttg gtc atc tat 144
Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

caa gac aac aag cga ccc tca ggg atc cct gag cga ttc tct ggc tcc 192
Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

aac tct ggg aac aca gcc agt ctg acc atc agc ggg acc cag gct atg 240
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

gat gag gct gac tat tac tgt cag gcg tgg gac agc ggc acg gtg ttc 288
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Gly Thr Val Phe
85 90 95

ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta 315
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

20 <210> 56
<211> 105
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> región variable de cadena ligera

<400> 56

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Gly Thr Val Phe
85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 57

<211> 336

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> región variable de cadena ligera

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(336)

15 <400> 57

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192

ES 2 707 551 T3

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

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

cta caa acc ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 58
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 58

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

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

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

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

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

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

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

<210> 59
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

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

ES 2 707 551 T3

<400> 59

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga	48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
1 5 10 15	
gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt	96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser	
20 25 30	
aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct	144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
35 40 45	
cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct	192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro	
50 55 60	
gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc	240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
65 70 75 80	
agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg gaa gct	288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Glu Ala	
85 90 95	
cta caa act cca ttc act ttc ggc cct ggg acc aag gtg gaa atc aaa	336
Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
100 105 110	

5 <210> 60
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 60

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

15

ES 2 707 551 T3

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

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

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

5 <210> 61
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> región variable de cadena ligera

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

15 <400> 61

gac atc cag ttg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gcg tct gtg gga 48
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

gac aga gtc acc atc act tgc cgg tca agt caa ggc att ggt tac ttc 96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Gly Ile Gly Tyr Phe
20 25 30

tta aat tgg tat cag cag gaa cca ggg aaa gcc cca aag atc ctg atc 144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ile Leu Ile
35 40 45

tct gct gca tcc act ttg caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
Ser Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct ggg aca gat ttc aca ctc tcc atc aac aat ctg caa ccc 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

gca gat ttt gcg aca tac tac tgt caa cag agt cac agt ccc ccg tac 288
Ala Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Pro Pro Tyr
85 90 95

act ttc ggc cag ggg acc aag gtg gag atc aaa 321
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

20 <210> 62
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> región variable de cadena ligera

<400> 62

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 63
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

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

<400> 63

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

ES 2 707 551 T3

50	55	60	
gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc			240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct			288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala			
	85	90	95
cta caa act ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa			336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	100	105	110

5 <210> 64
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 64

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

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

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

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

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

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

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

15 <210> 65
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

25 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(336)

<400> 65

ES 2 707 551 T3

gaa att gtg ctg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

cca cag ctc ctg atg tat ttg gtt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
 Pro Gln Leu Leu Met Tyr Leu Val Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

gag agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
 Glu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa act 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
 85 90 95

cta caa act cct ctc agt ttt ggc cag ggg acc aag ctg gag atc aaa 336
 Leu Gln Thr Pro Leu Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

5 <210> 66
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 66

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

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

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

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

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

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

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

15

ES 2 707 551 T3

<210> 67
 <211> 336
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

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

 15 <400> 67
 gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

 gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

 aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

 cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

 gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

 agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

 cta caa act ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

 <210> 68
 <211> 112
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

 25 <400> 68

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 69
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(330)

<400> 69

aat ttt atg ctg act cag ccc cac tct gtg tcg gcg tct ccg ggg aag 48
 Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Lys
 1 5 10 15

acg gtt acc atc tcc tgc acc cgc agc agt ggc gac att gac aac aac 96
 Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Asp Ile Asp Asn Asn
 20 25 30

tat gtg cag tgg tac cag cag cgc ccg ggc aat tcc ccc acc aat gtg 144
 Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Asn Ser Pro Thr Asn Val
 35 40 45

att tat gag gat aac cga aga ccc tct ggg gtc ccg gat cgc ttc tct 192
 Ile Tyr Glu Asp Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

ES 2 707 551 T3

ggc tcc atc gac agc tcc tcc aac tct gcc tcc ctc acc atc tct gga 240
 Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
 65 70 75 80

ctg cag cct gag gac gag gct gac tac tat tgt cag tct tat caa agc 288
 Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Gln Ser
 85 90 95

gac aat tgg gtg ttc ggc gga ggg acc aag gtg acc gtc cta 330
 Asp Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105 110

5 <210> 70
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena ligera
 <400> 70

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

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

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

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

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

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

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

15 <210> 71
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

25 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(330)

<400> 71

ES 2 707 551 T3

aat ttt atg ctg act cag ccc cac tct gtg tcg gag tct ccg ggg aag 48
 Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
 1 5 10 15

acg gta acc atc tcc tgc acc cgc agc agt ggc agc att gcc agc aac 96
 Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
 20 25 30

tat gtg cag tgg tac cag cag cgc ccg ggc agt tcc ccc acc act gtg 144
 Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
 35 40 45

atc tat gag gat aac caa aga ccc tct ggg gtc cct gat cga ttc tct 192
 Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

ggc tcc atc gac agc tcc tcc aac tct gcc tcc ctc acc atc tct gga 240
 Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
 65 70 75 80

ctg aag act gag gac gag gct gac tac tac tgt cag tct tat gat agc 288
 Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
 85 90 95

agc aat gtg gtg ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta 330
 Ser Asn Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 72
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 72

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 707 551 T3

<210> 73
 <211> 336
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

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

 15 <400> 73
 gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct ggg 48
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

 gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

 aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

 cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aac cgg gac tct ggg gtc cca 192
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60

 gac aga ttc agc ggc agt ggg tca ggc act gat ttc aca ctg aaa atc 240
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

 agc agg gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa ggt 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
 85 90 95

 aca cac tgg ccg tac act ttt ggc cag ggg acc agg ctg gag atc aaa 336
 Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

 <210> 74
 <211> 112
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

 25 <400> 74

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 75
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

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

<400> 75

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

gag tcg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
 Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

aat gga tac aac ttt ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
 Asn Gly Tyr Asn Phe Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

ES 2 707 551 T3

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

cta caa act cct ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 76
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 76

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

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

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

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

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

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

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

<210> 77
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

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

<400> 77

ES 2 707 551 T3

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

cta caa acc ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 78
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 78

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 707 551 T3

<210> 79
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

10

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(321)

<400> 79

1	gaa acg aca ctc acg cag tct cca gcc acc ctg tct ttg tct cca ggg	48
	Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
	1 5 10 15	
	caa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtc tac aac tac	96
	Gln Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr	
	20 25 30	
	tta gcc tgg tac caa cag aag cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc atc	144
	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
	35 40 45	
	tat gat gca tcc aga agg gca act ggc atc cca gcc agg ttc agt ggc	192
	Tyr Asp Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
	50 55 60	
	agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc agc cta gag cct	240
	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
	65 70 75 80	
	gaa gat ttt gca gtt tat tac tgt cag cag cgt aac aac tgg ccg ctc	288
	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Asn Trp Pro Leu	
	85 90 95	
	act ttc ggt gga ggg acc aag gtg gag atc aaa	321
	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
15	100 105	

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 81
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(321)

<400> 81

gac atc cag ttg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gct tct gtt gga 48
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

gac agc gtc acc atc tct tgc cgg gca agt cag agt cct ggc atc ttt 96
 Asp Ser Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Pro Gly Ile Phe
 20 25 30

tta aat tgg tat cag cag ata cca ggg aaa gcc cct aaa ctc ctg atc 144
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

tac gct aca tcc act ctg gaa agt ggg gtc ccc ccc agg ttc acc ggc 192
 Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agt ctg caa cct 240

ES 2 707 551 T3

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

gag gac ttt gca act tac tac tgt caa cag agt aac agt gtt ccg ctc 288
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Val Pro Leu
85 90 95

act ttc ggc ggc ggg acc aag gtg gag atc aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

5 <210> 82
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> región variable de cadena ligera

<400> 82

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

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

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

Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Thr 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 Asn Ser Val Pro Leu
85 90 95

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

15 <210> 83
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> región variable de cadena ligera

25 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 83

ES 2 707 551 T3

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca cta aaa atc 240
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

cta caa act cct cta acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa 336
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 84
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 84

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 707 551 T3

<210> 85
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> región variable de cadena ligera
 10
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(321)
 <400> 85
 gaa att gtg atg acg cag tct cca gcc acc ctg tct gtg tct cca ggg 48
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 gaa aga gcc acc ttc tcc tgt agg gcc agt cag agt gtt ggc agc aac 96
 Glu Arg Ala Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn
 20 25 30
 tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc atc 144
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 tat gat gca tcc aac agg gcc act ggc atc cca gcc agg ttc agt ggc 192
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag cct 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag cgt agc aac tgg ccc ctc 288
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 321
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 15
 <210> 86
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> región variable de cadena ligera
 25
 <400> 86

ES 2 707 551 T3

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

Glu Arg Ala Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 87
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

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

<400> 87

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

ES 2 707 551 T3

65					70					75				80		
agc	aga	gtg	gag	gct	gag	gat	ggt	ggg	ggt	tat	tac	tgc	atg	caa	gct	288
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ala	
				85					90					95		
cta	caa	act	ccg	ctc	act	ttc	ggc	gga	ggg	acc	aag	gtg	gag	atc	aaa	336
Leu	Gln	Thr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	
			100					105					110			

<210> 88
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

10

<400> 88

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

15 <210> 89
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

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

25

<400> 89

ES 2 707 551 T3

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

cca cag ctc ctg atc tac ttg ggt tct act cgg gcc tcc ggc gtc cct 192
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

cta caa act cct tac act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
 Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 90
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 90

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

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

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

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

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

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

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

5

10

15

ES 2 707 551 T3

	<210> 91	
	<211> 336	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> región variable de cadena ligera	
	<220>	
10	<221> CDS	
	<222> (1)..(336)	
	<400> 91	
	gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga	48
	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
	1 5 10 15	
	gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt	96
	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser	
	20 25 30	
	aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct	144
	Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
	35 40 45	
	cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct	192
	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro	
	50 55 60	
	gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc	240
	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
	65 70 75 80	
	agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct	288
	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala	
	85 90 95	
	cta caa act ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa	336
	Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
15	100 105 110	
	<210> 92	
	<211> 112	
	<212> PRT	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> región variable de cadena ligera	
25	<400> 92	

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 93
<211> 336
5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> región variable de cadena ligera

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

15 <400> 93

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat act 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cgg ctc ctg atc tat ttg ggt ttt aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

ES 2 707 551 T3

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgt atg caa ggt 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
 85 90 95

cta caa act ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 94
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 94

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

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

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

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

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

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

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

<210> 95
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

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

<400> 95

ES 2 707 551 T3

gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

agc agg gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tat tgc atg caa gct 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

aca cac tgg ccg tac act ttt ggc cag ggg acc aag ctg gag atc aaa 336
 Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 96
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 96

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 707 551 T3

<210> 97
 <211> 330
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

 10 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(330)

 15 <400> 97
 aat ttt atg ctg act cag ccc cac tct gtg tcg gag tct ccg ggg aag 48
 Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
 1 5 10 15

 acg gta agc atc tcc tgc acc cgc aac agt ggc agc att gcc agc aac 96
 Thr Val Ser Ile Ser Cys Thr Arg Asn Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
 20 25 30

 ttt gtg cag tgg tac cag cag cgc ccg ggc agt gcc ccc acc att gta 144
 Phe Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ile Val
 35 40 45

 atc tat gag gat aac caa aga ccc tct gcg gtc cct act cgg ttc tct 192
 Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Ala Val Pro Thr Arg Phe Ser
 50 55 60

 ggc tcc atc gac agg tcc tcc aac tct gcc tcc ctc acc atc tct gga 240
 Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
 65 70 75 80

 ctg acg act gag gac gag gct gac tac tac tgt cag tct tat gat agc 288
 Leu Thr Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
 85 90 95

 gcc aat gtc att ttc ggc ggg ggg acc aag ctg acc gtc cta 330
 Ala Asn Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 98
 <211> 110
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

 25 <400> 98

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys

ES 2 707 551 T3

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

<210> 99
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

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

<400> 99

gaa	acg	aca	ctc	acg	cag	tct	cca	ggc	acc	ctg	tct	ttg	tct	cca	ggg	48
Glu	Thr	Thr	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	
1			5					10						15		
gag	aga	gcc	acc	ctc	tcc	tgc	agg	gcc	agt	cag	act	atc	agc	agc	agc	96
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Thr	Ile	Ser	Ser	Ser	
		20						25					30			
cac	tta	gcc	tgg	tac	cag	cag	aaa	cct	ggc	cag	tct	ccc	agg	ctc	ctc	144
His	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Arg	Leu	Leu	
		35					40					45				
atc	tat	ggt	gcg	ggc	tac	agg	gcc	acc	ggc	att	cca	gac	agg	ttc	agt	192
Ile	Tyr	Gly	Ala	Gly	Tyr	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	
	50					55				60						
ggc	agt	ggg	tct	ggc	aca	gac	ttc	act	ctc	acc	atc	agc	aga	ctg	gag	240
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu	
65				70						75				80		

ES 2 707 551 T3

cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cac tat ggt agt tca ctc 288
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Leu
 85 90 95

cgg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa 324
 Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

5 <210> 100
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 100

Glu Thr Thr 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 Thr Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

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

Ile Tyr Gly Ala Gly Tyr 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 His Tyr Gly Ser Ser Leu
 85 90 95

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

15 <210> 101
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> región variable de cadena ligera

25 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(330)

<400> 101

ES 2 707 551 T3

```

aat ttt atg ctg act cag ccc cac tct gtg tcg gag tct ccg ggg aag      48
Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1           5           10           15

acg gta acc atc tcc tgc acc ggc agc ggt ggc aac att gcc agc aat      96
Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Gly Gly Asn Ile Ala Ser Asn
           20           25           30

tat gtg cag tgg tac cag cag cgc ccg ggc agg gcc ccc acc act gtg      144
Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Arg Ala Pro Thr Thr Val
           35           40           45

atc tat gag gat aat cga aga ccc tct ggg gtc cct gat cgg ttc tct      192
Ile Tyr Glu Asp Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
           50           55           60

ggc tcc atc gac agc tcc tcc aac tct gcc tcc ctc acc atc tct gga      240
Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65           70           75           80

ctg aag act gaa gac gag gct gac tac tac tgt cag tct tat gat ccc      288
Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Pro
           85           90           95

tac aat cga gtg ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta      330
Tyr Asn Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
           100           105           110

```

<210> 102
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

<400> 102

```

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

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

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

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

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

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

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

```


ES 2 707 551 T3

<210> 103
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> región variable de cadena ligera

10

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

<400> 103

1	gaa att gtg atg acg cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga	48
	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
	1 5 10 15	
	gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat act	96
	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr	
	20 25 30	
	aat gga tac gac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct	144
	Asn Gly Tyr Asp Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
	35 40 45	
	cca cag ctt ctg atc tat ttg ggt tct act cgg gcc tcc ggg gtc cct	192
	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Pro	
	50 55 60	
	gac agg ttc agt ggc agt gga tcg ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc	240
	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
	65 70 75 80	
	agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct	288
	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala	
	85 90 95	
	ttt caa act ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc aag atg gag atc aaa	336
	Phe Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Met Glu Ile Lys	
15	100 105 110	
1	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
	1 5 10 15	

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

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

<210> 105
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(351)

<400> 105

gag	gtg	cag	ctg	gtg	gag	acc	ggc	cca	gga	ctg	gtg	aag	cct	tcg	ggg	48
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Thr	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gly	
1			5				10					15				
acc	ctg	tcc	ctc	acc	tgc	gct	gtc	tct	ggt	ggc	tcc	atc	agc	agt	agt	96
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	
			20				25					30				
aac	tgg	tgg	agt	tgg	gtc	cgc	cag	ccc	cca	ggg	aag	ggg	ctg	gag	tgg	144
Asn	Trp	Trp	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	
		35				40					45					
att	ggg	gaa	atc	tat	cat	agt	ggg	agc	acc	aac	tac	aac	ccg	tcc	ctc	192
Ile	Gly	Glu	Ile	Tyr	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	
	50				55		60									
aag	agt	cga	gtc	acc	ata	tca	gta	gac	aag	tcc	aag	aac	cag	ttc	tcc	240
Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	
65				70			75						80			
ctg	aag	ctg	agc	tct	gtg	acc	gcc	gcg	gac	acg	gcc	gtg	tat	tac	tgt	288

ES 2 707 551 T3

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

gcg aga ttt aat tac tat gat agt agt gtc tgg ggc cag gga acc ctg 336
 Ala Arg Phe Asn Tyr Tyr Asp Ser Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

gtc acc gtc tca agc 351
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 106
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 106

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 107
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(348)

ES 2 707 551 T3

<400> 107

```

gag gtg cag ctg gtg gag acc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg      48
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1                               5                               10                               15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt      96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
                20                               25                               30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
                35                               40                               45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
                50                               55                               60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                               70                               75                               80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                               90                               95

gcg aga ggg gtt gag cag att gac tac tgg ggc cag gga acc ctg gtc      336
Ala Arg Gly Val Glu Gln Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
                100                               105                               110

acc gtc tca agc
Thr Val Ser Ser
                115

```

5 <210> 108
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 108

```

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

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

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

```

15

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 109
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(354)

15 <400> 109

cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
 Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg act gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aaa aat tta gca gca ggg gcg gtt gcc tac tgg ggc cag ggc acc 336
 Ala Lys Asn Leu Ala Ala Gly Ala Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

ctg gtc acc gtc tca agc 354
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

ES 2 707 551 T3

<210> 110
 <211> 118
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

 10 <400> 110

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

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

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

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

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

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

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

 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

 15 <210> 111
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(351)
 25 <400> 111

ES 2 707 551 T3

cag gtg cag cta cag cag tgg ggc gca gga ctg ttg aag cct tcg gag 48
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggg tcc ttc agt ggt tac 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30

tac tgg agc tgg atc cgt cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg att 144
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

ggg gaa atc aat cat agt gga agt acc aac tac aac cgg tcc ctc aag 192
 Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Arg Ser Leu Lys
 50 55 60

agt cga gtc acc ata tca gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc ctg 240
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gct gtg tat tac tgt gcg 288
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

aga ctt tca tat ggt tcg ggc gtt gac tac tgg ggc cag ggc acc ctg 336
 Arg Leu Ser Tyr Gly Ser Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

gtc acc gtc tca agc 351
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 112
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 112

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

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

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

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

ES 2 707 551 T3

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

- 5 <210> 113
- <211> 360
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> región variable de cadena pesada
- <220>
- <221> CDS
- <222> (1)..(360)
- 15 <400> 113

cag ctg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tca cag	48
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	
1 5 10 15	
acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt	96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser	
20 25 30	
aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg	144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp	
35 40 45	
att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc	192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu	
50 55 60	
aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc	240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser	
65 70 75 80	
ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt	288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
gcg agg tat agc agc agc cgc aat gat gct ttt gat atc tgg ggc caa	336
Ala Arg Tyr Ser Ser Ser Arg Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln	
100 105 110	
ggg aca atg gtc acc gtc tca agc	360
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser	
115 120	

- 20 <210> 114
- <211> 120
- <212> PRT

ES 2 707 551 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> región variable de cadena pesada

5

<400> 114

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

10 <210> 115

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> región variable de cadena pesada

<220>

<221> CDS

20 <222> (1)..(354)

<400> 115

cag gtc cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

25

48

ES 2 707 551 T3

```

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt      96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
      20                      25                      30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
      35                      40                      45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
      50                      55                      60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
      65                      70                      75                      80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85                      90                      95

gcg aga gat ggg cag ctg gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca      336
Ala Arg Asp Gly Gln Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
      100                      105                      110

atg gtc acc gtc tca agc
Met Val Thr Val Ser Ser
      115

```

5
 <210> 116
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 116

```

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

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

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

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

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

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

```

ES 2 707 551 T3

85

90

95

Ala Arg Asp Gly Gln Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 117
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(354)

15 <400> 117

cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
 Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aga ttt tgg gac tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggg acc 336
 Ala Arg Phe Trp Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

acg gtc acc gtc tca agc 354
 Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

20 <210> 118
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

ES 2 707 551 T3

<400> 118

```

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Thr Val Ser Ser
          115
    
```

5 <210> 119
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<220>
 <221> CDS
 15 <222> (1)..(351)

<400> 119

```

cag gtg cag cta cag cag tgg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg      48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1          5          10          15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt      96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
          20          25          30
    
```

20

ES 2 707 551 T3

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
 Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

gag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
 Glu Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gca gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aga gat cgg tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggg acc acg 336
 Ala Arg Asp Arg Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

gtc acc gtc tca agc 351
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 120
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 120

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

5

10

15

ES 2 707 551 T3

<210> 121
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

10

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(354)

<400> 121

1	gag gtc cag ctg gtc gag tct ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg	48
	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly	
	1 5 10 15	
	acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt	96
	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser	
	20 25 30	
	aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg	144
	Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp	
	35 40 45	
	att ggg tac atc tat tat agt ggg agc acc tac tac aac ccg tcc ctc	192
	Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu	
	50 55 60	
	aag agt cga gtc acc atg tca gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc	240
	Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser	
	65 70 75 80	
	ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gca gac acg gcc gtg tat tac tgt	288
	Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
	85 90 95	
	gcg aga tgg agc tac ttg gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca	336
	Ala Arg Trp Ser Tyr Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr	
	100 105 110	
	atg gtc acc gtc tca agc	354
	Met Val Thr Val Ser Ser	
	115	

ES 2 707 551 T3

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

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

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

Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

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

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 123
<211> 354
5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> región variable de cadena pesada

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

15 <400> 123

gag gtg cag ctg gtg gag tct ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192

ES 2 707 551 T3

```

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

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65          70          75          80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95

gcg aga gat tac gat att ttc ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggg acc      336
Ala Arg Asp Tyr Asp Ile Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
          100          105          110

acg gtc acc gtc tca agc
Thr Val Thr Val Ser Ser
          115

```

5 <210> 124
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 124

```

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Thr Val Ser Ser
          115

```

15 <210> 125
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 707 551 T3

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

5 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(354)

10 <400> 125

cag	ctg	cag	ctg	cag	gag	tcg	ggc	cca	gga	ctg	gtg	aag	cct	tcg	ggg	48
Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gly	
1				5					10					15		
acc	ctg	tcc	ctc	acc	tgc	gct	gtc	tct	ggg	ggc	tcc	atc	agc	agt	agt	96
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	
			20					25					30			
aac	tgg	tgg	agt	tgg	gtc	cgc	cag	ccc	cca	ggg	aag	ggg	ctg	gag	tgg	144
Asn	Trp	Trp	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	
		35					40					45				
att	ggg	gaa	atc	tat	cat	agt	ggg	agc	acc	aac	tac	aac	ccg	tcc	ctc	192
Ile	Gly	Glu	Ile	Tyr	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	
	50					55					60					
aag	agt	cga	gtc	acc	ata	tca	gta	gac	aag	tcc	aag	aac	cag	tcc	tcc	240
Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Lys	Asn	Gln	Ser	Ser	
65					70					75				80		
ctg	aag	ctg	agc	tct	gtg	acc	gcc	gcg	gac	acg	gcc	gtg	tat	tac	tgt	288
Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
gcg	aga	gcc	aac	aga	gat	gat	gct	ttt	gat	atc	tgg	ggc	caa	ggg	aca	336
Ala	Arg	Ala	Asn	Arg	Asp	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	
			100					105					110			
atg	gtc	acc	gtc	tca	agc											354
Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
			115													

<210> 126
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

20 <400> 126

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

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

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

Met Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 127
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

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

15 <400> 127

gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag ccg ggg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttt agc agc tat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

gcc atg agc tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtc 144
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

tca gct att agt ggt agt ggt ggt agc aca tac tac gca gac tcc gtg 192
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

aag ggc cgg ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat 240
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

ES 2 707 551 T3

65					70					75				80		
ctg	caa	atg	aac	agt	ctg	agc	gcc	gac	gac	acg	gcc	gta	tat	ttc	tgt	288
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Ser	Ala	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	
				85					90					95		
gcg	tcg	ggt	ggc	tgg	tac	ggg	gac	tac	ttt	gac	tac	tgg	ggc	cag	gga	336
Ala	Ser	Gly	Gly	Trp	Tyr	Gly	Asp	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	
			100					105					110			
acc	ctg	gtc	acc	gtc	tca	agc										357
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
			115													

5 <210> 128
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada
 <400> 128

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

15 <210> 129
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> región variable de cadena pesada
 <220>

ES 2 707 551 T3

<221> CDS
 <222> (1).. (363)

<400> 129

5
 cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag 48
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30
 aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
 Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gcg aga gaa ggg aac cga acg gtg act agt gct ttt gat atc tgg ggc 336
 Ala Arg Glu Gly Asn Arg Thr Val Thr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110
 caa ggg aca atg gtc acc gtc tca agc 363
 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 130
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 130

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

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Asn Arg Thr Val Thr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 131
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

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

<400> 131

cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg	48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly	
1 5 10 15	
acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt	96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser	
20 25 30	
aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg	144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp	
35 40 45	
att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc	192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu	
50 55 60	
aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc	240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser	
65 70 75 80	
ctg aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gtg tac tac tgt	288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	

ES 2 707 551 T3

gcg aga ggg ctg ggg gat agt agt ggt tat atc ctt tgg ggc caa ggg 336
 Ala Arg Gly Leu Gly Asp Ser Ser Gly Tyr Ile Leu Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

aca atg gtc acc gtc tca agc 357
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 132
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada
 <400> 132

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

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

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

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

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

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

15 <210> 133
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

25 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(357)

<400> 133

ES 2 707 551 T3

cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
 Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gtg tac tac tgt 288
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aga ggg ctg ggg gat agt agt ggt tat atc ctt tgg ggc caa ggg 336
 Ala Arg Gly Leu Gly Asp Ser Ser Gly Tyr Ile Leu Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

aca atg gtc acc gtc tca agc 357
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 134
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 134

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

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

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

ES 2 707 551 T3

50

55

60

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

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

5 <210> 135
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> región variable de cadena pesada

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

15 <400> 135

cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aga tgg acc ggg cgt act gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg 336
Ala Arg Trp Thr Gly Arg Thr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

aca atg gtc acc gtc tca agc 357
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

20 <210> 136

ES 2 707 551 T3

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

5 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 136

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Trp Thr Gly Arg Thr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

10
 15 <210> 137
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

20 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(354)

25 <400> 137

ES 2 707 551 T3

cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
 Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aga caa ggg gcg tta gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg acc 336
 Ala Arg Gln Gly Ala Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

acg gtc acc gtc tca agc 354
 Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 138
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 138

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

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

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

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

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

ES 2 707 551 T3

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

Ala Arg Gln Gly Ala Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 139
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(366)

15 <400> 139

cag gtg cag ctg gtg gag tcc ggg gga ggc gtg gtc cga cct ggg ggg 48
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcg tct gga ttc acc ttt agc agc tat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

gcc atg agc tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtc 144
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

tca act att agt ggt agt ggt ggt agc aca tac tac gca gac tcc gtg 192
 Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

aag ggc cgg ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat 240
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

ctg cag atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gcc gta tat tac tgt 288
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aaa gag cgt ggc agt ggc tgg tcc tta gac aat atg gac gtc tgg 336
 Ala Lys Glu Arg Gly Ser Gly Trp Ser Leu Asp Asn Met Asp Val Trp
 100 105 110

ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tca agc 366
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

20 <210> 140
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

ES 2 707 551 T3

<400> 140

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Glu Arg Gly Ser Gly Trp Ser Leu Asp Asn Met Asp Val Trp
100 105 110

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

5

<210> 141
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> región variable de cadena pesada

15

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

<400> 141

cag gtg cag ctg gtg gag tct ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

20

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96

ES 2 707 551 T3

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

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
 Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aga gat agc agt ggg ttc tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggg 336
 Ala Arg Asp Ser Ser Gly Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

acc acg gtc acc gtc tca agc 357
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 142
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 142

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

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

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

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

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

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

ES 2 707 551 T3

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

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 143
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

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

15 <400> 143

cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
 Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg act gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aga agc agc agc tgg tac tgg aat gct ttt gat atc tgg ggc caa 336
 Ala Arg Ser Ser Ser Trp Tyr Trp Asn Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
 100 105 110

ggg aca atg gtc acc gtc tca agc 360
 Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

20 <210> 144
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 144

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 145
 <211> 351
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> región variable de cadena pesada

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(351)

15 <400> 145

cag gtg cag cta cag cag tgg ggc cca gca ctg gtg aag cct tcg ggg 48
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc tct gtc tct ggt gtc tcc atc acc agt aat 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Val Ser Ile Thr Ser Asn
 20 25 30

atc tgg tgg agt tgg gtc cgc cag tcc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
 Ile Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

ES 2 707 551 T3

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> región variable de cadena pesada

 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(366)
 10
 <400> 147

 cag gtg cag cta cag cag tgg ggc gca ggg ctg ttg aag cct tcg gag 48
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

 acc ctg tct ctc acc tgc gtt gtc tat ggt ggg tcc ttc agc gat ttc 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Phe
 20 25 30

 tac tgg agc tgg atc cgc cag ccc cca ggg aag ggg cca gag tgg att 144
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Ile
 35 40 45

 ggg gaa gtc aat cct aga gga agc acc aac tac aac ccg tcc ctc aag 192
 Gly Glu Val Asn Pro Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

 agt cga gcc acc ata tca cta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc ctg 240
 Ser Arg Ala Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

 aag ctg agt tct gtg acc gcc gcg gac acg gct gtg tat ttc tgt gcg 288
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95

 aga ggt cct cgg ccc ggg aga gat ggc tac aat tac ttt gac aac tgg 336
 Arg Gly Pro Arg Pro Gly Arg Asp Gly Tyr Asn Tyr Phe Asp Asn Trp
 100 105 110

 ggc cag ggc acc ctg gtc acc gtc tca agc 366
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

 15 <210> 148
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

 <400> 148

ES 2 707 551 T3

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

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

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

Gly Glu Val Asn Pro Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95

Arg Gly Pro Arg Pro Gly Arg Asp Gly Tyr Asn Tyr Phe Asp Asn Trp
 100 105 110

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

<210> 149
 <211> 357
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> región variable de cadena pesada

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

15 <400> 149

cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag 48
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
 Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

ES 2 707 551 T3

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aga ggt ata gca gca gct ggt caa ggt gac tac tgg ggc cag gga 336
 Ala Arg Gly Ile Ala Ala Ala Gly Gln Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

acc ctg gtc acc gtc tca agc 357
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 150

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> región variable de cadena pesada

<400> 150

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 151

<211> 363

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> región variable de cadena pesada

ES 2 707 551 T3

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(363)

5

<400> 151

```

cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag      48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1          5          10          15

acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt      96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
          20          25          30

agt tac tac tgg ggc tgg atc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag      144
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
          35          40          45

tgg att ggg agt atc tat tat agt ggg agc acc tac tac aac ccg tcc      192
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
          50          55          60

ctc aag agt cga gtc acc ata tcc gta gac acg tcc aag aac cag ttc      240
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65          70          75          80

tcc ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac      288
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
          85          90          95

tgt gcg aga gat ggg gga tac tac tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc      336
Cys Ala Arg Asp Gly Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
          100          105          110

caa ggg acc acg gtc acc gtc tca agc      363
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
          115          120
    
```

10 <210> 152
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 152

```

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

20 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

ES 2 707 551 T3

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

5 <210> 153
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(351)

15 <400> 153

cag	gtg	cag	ctg	cag	gag	tcg	ggc	cca	gga	ctg	gtg	aag	cct	tcg	ggg		48
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gly		
1				5					10					15			
acc	ctg	tcc	ctc	acc	tgc	gct	gtc	tct	ggt	ggc	tcc	atc	agc	agt	agt		96
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser		
			20					25					30				
aac	tgg	tgg	agt	tgg	gtc	cgc	cag	ccc	cca	ggg	aag	ggg	ctg	gag	tgg		144
Asn	Trp	Trp	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp		
		35					40					45					
att	ggg	gaa	atc	tat	cat	agt	ggg	agc	acc	aac	tac	aac	ccg	tcc	ctc		192
Ile	Gly	Glu	Ile	Tyr	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu		
	50					55					60						
aag	agt	cga	gtc	acc	ata	tca	gta	gac	aag	tcc	aag	aac	cag	ttc	tcc		240
Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser		
65					70					75					80		

ES 2 707 551 T3

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg agt agt ggt tat gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg acc acg 336
 Ala Ser Ser Gly Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

gtc acc gtc tca agc 351
 Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 154
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 154

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

15 <210> 155
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

25 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(357)

ES 2 707 551 T3

<400> 155

cag	gtg	cag	ctg	cag	gag	tcg	ggc	cca	gga	ctg	gtg	aag	cct	tcg	ggg	48
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gly	
1				5					10					15		
acc	ctg	tcc	ctc	acc	tgc	gct	gtc	tct	ggg	ggc	tcc	atc	agc	agt	agt	96
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	
			20					25					30			
aat	tgg	tgg	agt	tgg	gtc	cgc	cag	ccc	cca	ggg	aag	ggg	ctg	gag	tgg	144
Asn	Trp	Trp	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	
		35					40					45				
att	ggg	gaa	atc	tat	cat	agt	ggg	agc	acc	aac	tac	aac	ccg	tcc	ctc	192
Ile	Gly	Glu	Ile	Tyr	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	
	50					55					60					
aag	agt	cga	gtc	acc	ata	tca	gta	gac	aag	tcc	aag	aac	cag	ttc	tcc	240
Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	
65					70					75					80	
ctg	aag	ctg	agc	tct	gtg	acc	gcc	gcg	gac	acg	gcc	gtg	tat	tac	tgt	288
Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
gca	cga	tac	agc	tat	gga	acg	gta	gga	att	gac	tac	tgg	ggc	cag	gga	336
Ala	Arg	Tyr	Ser	Tyr	Gly	Thr	Val	Gly	Ile	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	
			100					105					110			
acc	ctg	gtc	acc	gtc	tca	agc										357
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
			115													

5

<210> 156
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

15

<400> 156

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gly
1				5					10					15	
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser
			20					25					30		
Asn	Trp	Trp	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp
		35					40					45			

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 157

<211> 351

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> región variable de cadena pesada

<220>

<221> CDS

<222> (1).. (351)

<223> región variable de cadena pesada

<400> 157

gag gtg cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg acg 48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Thr
1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc agc ttc aga agt cat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Ser His
20 25 30

ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg gag tgg gtg 144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

gca gtt ata tca tat gat gga agt aat aaa tac tat gca gac tcc gtg 192
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg tat tac tgt 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

ES 2 707 551 T3

gcg act ata ggg ccg ggg gga ttt gac tac tgg ggc cag ggc acc ctg 336
 Ala Thr Ile Gly Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

gtc acc gtc tca agc 351
 Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 158
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada
 <400> 158

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Ser His
 20 25 30

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

15 <210> 159
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

25 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(357)

<400> 159

ES 2 707 551 T3

cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag 48
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt ggc tcc att aga aat tac 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Arg Asn Tyr
 20 25 30

tac tgg agt tgg atc cgg cag ccc cca ggg aag gga ctg gag tgg att 144
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

ggg tat att tct gac agt ggg aat acc aac tac aat ccc tcc ctc aag 192
 Gly Tyr Ile Ser Asp Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

agt cga gtc acc ata tca gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc cta 240
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

aag ctg acc tct gtg acc gcc aca gac acg gct gcg tat ttc tgt gcg 288
 Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Thr Asp Thr Ala Ala Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95

aga cat cga agc agc tgg gca tgg tac ttc gat ctc tgg ggc cgt ggc 336
 Arg His Arg Ser Ser Trp Ala Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
 100 105 110

acc ctg gtc acc gtc tca agc 357
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 160
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 160

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Arg Asn Tyr
 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 Asp Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

ES 2 707 551 T3

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

Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Thr Asp Thr Ala Ala Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg His Arg Ser Ser Trp Ala Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 161
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> región variable de cadena pesada

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 161

cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aga gtg ggc agt ggc tgg tac gtt gac tac tgg ggc cag gga acc 336
Ala Arg Val Gly Ser Gly Trp Tyr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

ctg gtc acc gtc tca agc 354

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 162
<211> 118

ES 2 707 551 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 162

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

10 <210> 163
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

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

<400> 163

ES 2 707 551 T3

cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48

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

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
 Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aga gtt tct ggc tac tac tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa 336
 Ala Arg Val Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
 100 105 110

ggg acc acg gtc acc gtc tca agc 360
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

5 <210> 164
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada
 <400> 164

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

- 5 <210> 165
- <211> 369
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> región variable de cadena pesada
- <220>
- <221> CDS
- <222> (1)..(369)
- 15 <400> 165

ES 2 707 551 T3

gag gtc cag ctg gta cag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg agg	48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
1 5 10 15	
tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt agc tat	96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
20 25 30	
ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg gag tgg gtg	144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
35 40 45	
gca gtt ata tca tat gat gga agt aat aaa tac tat gca gac tcc gtg	192
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
50 55 60	
aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat	240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
65 70 75 80	
ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg tat tac tgt	288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
gcg aaa gcg tat agc agt ggc tgg tac gac tac tac ggt atg gac gtc	336
Ala Lys Ala Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val	
100 105 110	
tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tca agc	369
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
115 120	

<210> 166
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

10

<400> 166

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ala Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110

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

<210> 167
 <211> 351
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> región variable de cadena pesada

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(351)

15 <400> 167

cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

ES 2 707 551 T3

	20		25		30	
aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg						144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp	35		40		45	
att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc						192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu	50		55		60	
aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc						240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser	65		70		75	80
ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt						288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		85		90		95
gcg aga gcc agc gtt gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca atg						336
Ala Arg Ala Ser Val Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met	100		105		110	
gtc acc gtc tca agc						351
Val Thr Val Ser Ser	115					

<210> 168
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 168

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

ES 2 707 551 T3

Ala Arg Ala Ser Val Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 169
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

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

15 <400> 169

cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
 Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gtg tac tac tgt 288
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aga ggg ctg ggg gat agt agt ggt tat atc ctt tgg ggc caa ggg 336
 Ala Arg Gly Leu Gly Asp Ser Ser Gly Tyr Ile Leu Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

aca atg gtc acc gtc tca agc 357
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

20 <210> 170
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 170

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 171
 <211> 348
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> región variable de cadena pesada

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(348)

15 <400> 171

cag gta cag ctg cag cag tca ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

ES 2 707 551 T3

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
 Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg act ccc gag gac acg gct gtg tat tac tgt 288
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gca aga gat cac ggc ccc ttt gac tac tgg ggc cgg gga acc ctg gtc 336
 Ala Arg Asp His Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val
 100 105 110

acc gtc tca agc 348
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 172

<211> 116

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> región variable de cadena pesada

<400> 172

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser

15 115

<210> 173

<211> 360

ES 2 707 551 T3

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (1).. (360)

<400> 173

cag	gtg	cag	ctg	gtg	caa	tct	ggg	gga	ggc	gtg	gtc	cag	cct	ggg	agg	48
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
1				5					10					15		
tcc	ctg	aga	ctc	tcc	tgt	gca	gcc	tct	gga	ttc	gcc	ttc	agt	agc	tat	96
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ala	Phe	Ser	Ser	Tyr	
			20					25					30			
ggc	atg	cac	tgg	gtc	cgc	cag	gct	cca	ggg	aag	ggg	ctg	gag	tgg	gtt	144
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
tca	tac	att	agt	agt	agt	agt	agt	acc	ata	tac	tac	gca	gac	tct	gtg	192
Ser	Tyr	Ile	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Thr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
	50					55					60					
aag	ggc	cga	ttc	acc	atc	tcc	aga	gac	aat	tcc	aag	aac	acg	ctg	tat	240
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65					70					75				80		
ctg	caa	atg	aac	agc	ctg	aga	gcc	gag	gac	acg	gct	gtg	tat	tac	tgt	288
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
			85						90					95		
gcg	aga	gat	cga	ttt	ggg	tcg	ggg	cac	ttg	ccc	gac	tac	tgg	ggc	cag	336
Ala	Arg	Asp	Arg	Phe	Gly	Ser	Gly	His	Leu	Pro	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	
			100					105					110			
gga	acc	ctg	gtc	acc	gtc	tca	agc									360
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
		115					120									

15 <210> 174
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 174

ES 2 707 551 T3

cag gtg cag cta cag cag tgg ggc gca gga ctg ttg aag cct tcg gag 48
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tat ggt ggg tcc ttc agt ggt tac 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30

tac tgg agc tgg atc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg att 144
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

ggg gaa atc aat cat agt gga agc acc aac tac aac ccg tcc ctc aag 192
 Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

agt cga gtc acc ata tca gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc ctg 240
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gct gtg tat tac tgt gcg 288
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

aga gtt ggg tat agc agt ggc cgt gac gtt gac tac tgg ggc cag ggc 336
 Arg Val Gly Tyr Ser Ser Gly Arg Asp Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

acc ctg gtc acc gtc tca agc 357
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 176
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada
 <400> 176

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

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

Arg Val Gly Tyr Ser Ser Gly Arg Asp Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

- <210> 177
- <211> 360
- 5 <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> región variable de cadena pesada
- <220>
- <221> CDS
- <222> (1)..(360)
- 15 <400> 177

ES 2 707 551 T3

gag gtc cag ctg gtg gag tct ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

aac tgg tgg agt tgg atc cgg cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
 Asn Trp Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
 Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aga gat agc agc agc tgg tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa 336
 Ala Arg Asp Ser Ser Ser Trp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
 100 105 110

ggg acc acg gtc acc gtc tca agc 360
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 178
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 178

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

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

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

- 5 <210> 179
- <211> 348
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> región variable de cadena pesada
- <220>
- <221> CDS
- <222> (1)..(348)
- 15 <400> 179

gag gtc cag ctg gtg gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag	48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu	
1 5 10 15	
acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt	96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser	
20 25 30	
aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg	144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp	
35 40 45	
att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc	192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu	
50 55 60	
aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc	240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser	
65 70 75 80	
ctg aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gta tat tat tgt	288

ES 2 707 551 T3

```

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

gcg aga tcg acg tgg tcc ctt gac tac tgg ggc cag ggc acc ctg gtc      336
Ala Arg Ser Thr Trp Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
      100                                105                                110

acc gtc tca agc
Thr Val Ser Ser
      115

```

5 <210> 180
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 180

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85          90

```

```

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

```

```

Thr Val Ser Ser
      115

```

15 <210> 181
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

25 <220>
 <221> CDS
 <222> (1).. (354)

<400> 181

ES 2 707 551 T3

gag gtc cag ctg gtg gag tct ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1. 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
 Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gta tat tac tgt 288
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aga ctc tcg ttt gcc gat cct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca 336
 Ala Arg Leu Ser Phe Ala Asp Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

atg gtc acc gtc tca agc 354
 Met Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 182
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 182

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

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

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

15

ES 2 707 551 T3

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

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

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

Ala Arg Leu Ser Phe Ala Asp Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
 115

- 5 <210> 183
- <211> 366
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> región variable de cadena pesada
- <220>
- <221> CDS
- <222> (1)..(366)
- 15 <400> 183

cag gtc cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc	48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
1 5 10 15	
tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc acc ttc agc agc tat	96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr	
20 25 30	
gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg	144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
35 40 45	
gga agg atc atc ccc atc ctt ggt ata gca aac tac gca cag aag ttc	192
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe	
50 55 60	
cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac aaa tcc acg agc aca gcc tac	240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
65 70 75 80	
atg gag ctg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt	288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
gca tat ggt tcg ggg agt tat tac gac tac tac tac atg gac gtc tgg	336
Ala Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp	
100 105 110	
ggc aaa ggg acc acg gtc acc gtc tca agc	366
Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
115 120	

ES 2 707 551 T3

<210> 184
 <211> 122
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

 10 <400> 184

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

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

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

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

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

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

 Ala Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp
 100 105 110

 Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

 15 <210> 185
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> región variable de cadena pesada

 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(357)
 25 <400> 185

ES 2 707 551 T3

gag gtc cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gtc cag cct ggg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt tca gcc tcc gga ttc acc ttc agt agc tat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

gct atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag gga ctg gaa tat gtt 144
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
 35 40 45

tca act att agt agt aat ggg gat agc aca tac tac gca gac tcc gtg 192
 Ser Thr Ile Ser Ser Asn Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

aag ggc aga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat 240
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg tat tac tgt 288
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aaa gaa gaa gta tgg cta cag gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg 336
 Ala Lys Glu Glu Val Trp Leu Gln Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

aca atg gtc acc gtc tca agc 357
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 186
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 186

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

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

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

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

ES 2 707 551 T3

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

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

Ala Lys Glu Glu Val Trp Leu Gln Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 187
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

<220>
 <221> CDS
 <222> (1).. (345)

<400> 187

cag ctg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag 48
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt ggc tcc atc agt agt aac 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asn
 20 25 30

tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg att 144
 Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccc tcc ctc aag 192
 Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

agt cga gtc acc atc tca gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc ctg 240
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt gcg 288
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

aga gat aag gga tac atg gac gtc tgg ggc aaa ggg acc acg gtc acc 336
 Arg Asp Lys Gly Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr
 100 105 110

gtc tca agc 345
 Val Ser Ser
 115

<210> 188
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 707 551 T3

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

5 <400> 188

```

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

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

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

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

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

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

Arg Asp Lys Gly Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr
      100           105           110

Val Ser Ser
      115
    
```

10 <210> 189
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(363)

20 <400> 189

```

cag gta cag ctg cag cag tca ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1           5           10           15
    
```

48

ES 2 707 551 T3

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc acc ttc agc agc tat 96
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg 144
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

gga agg atc atc cct atc ctt ggt ata gca aac tac gca cag aag ttc 192
 Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac aaa tcc acg agc aca gcc tac 240
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aga gat cat agg ttc gac tac gcc tgg tac ttc gat ctc tgg ggc 336
 Ala Arg Asp His Arg Phe Asp Tyr Ala Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
 100 105 110

cgt ggc acc ctg gtc acc gtc tca agc 363
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 190
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 190

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

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

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

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

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

ES 2 707 551 T3

85

90

95

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

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

5 <210> 191
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(351)

15 <400> 191

cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg ctg aag cct tcg ggg 48
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Leu Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agc 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg gag ggg ctg gag tgg 144
 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
 Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtc tat tac tgt 288
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aga gat cta acg ggg agt ctt gac tac tgg ggc cag gga acc ctg 336
 Ala Arg Asp Leu Thr Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

gtc acc gtc tca agc 351
 Val Thr Val Ser Ser
 115

20 <210> 192
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 192

ES 2 707 551 T3

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

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

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 193
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

15 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(351)

<400> 193

cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

ES 2 707 551 T3

```

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
      35                                40                                45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
      50                                55                                60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
      65                                70                                75                                80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85                                90                                95

gcg aga ata cgc tat gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca atg      336
Ala Arg Ile Arg Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
      100                                105                                110

gtc acc gtc tca agc
Val Thr Val Ser Ser
      115

```

5 <210> 194
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 194

```

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
      115

```

15

ES 2 707 551 T3

<210> 195
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

10

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(354)

<400> 195

cag	gtg	cag	ctg	cag	gag	tcg	ggc	cca	gga	ctg	gtg	aag	cct	tcg	gag	48
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	
1				5					10					15		
acc	ctg	tcc	ctc	acc	tgc	gct	gtc	tct	ggg	ggc	tcc	atc	agc	agt	agt	96
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	
			20					25					30			
aac	tgg	tgg	agt	tgg	gtc	cgc	cag	ccc	cca	ggg	aag	ggg	ctg	gag	tgg	144
Asn	Trp	Trp	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	
		35					40					45				
att	ggg	gaa	atc	tat	cat	agt	ggg	agc	acc	aac	tac	aac	ccg	tcc	ctc	192
Ile	Gly	Glu	Ile	Tyr	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	
	50					55					60					
aag	agt	cga	gtc	acc	ata	tca	gta	gac	aag	tcc	aag	aac	cag	ttc	tcc	240
Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	
65					70					75					80	
ctg	aag	ctg	agc	tct	gtg	acc	gct	gcg	gac	acg	gcc	gtg	tat	tac	tgt	288
Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
gcc	gtg	acg	gca	gcc	cat	gat	gct	ttt	gat	atc	tgg	ggc	caa	ggg	aca	336
Ala	Val	Thr	Ala	Ala	His	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	
			100					105					110			
atg	gtc	acc	gtc	tca	agc											354
Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
15			115													

<210> 196
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

25

<400> 196

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Val Thr Ala Ala His Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 197
<211> 357
5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> región variable de cadena pesada

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

15 <400> 197

cag gtg cag cta cag cag tgg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192

ES 2 707 551 T3

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

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aga gac agc agt ggc caa ggg tac ttt gac tac tgg ggc cag ggc 336
 Ala Arg Asp Ser Ser Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

acc ctg gtc acc gtc tca agc 357
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 198
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 198

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 199
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 707 551 T3

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

5 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(354)

<400> 199

10
 gag gtg cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg gcc 48
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 tca gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga tac acc ttc act agc tat 96
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 gct atg cat tgg gtg cgc cag gcc ccc gga caa agg ctt gag tgg atg 144
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 gga tgg atc aac gct ggc aat ggt aac aca aaa tat tca cag aag ttc 192
 Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 cag ggc aga gtc acc atg acc agg gac acg tcc acg agc aca gtc tac 240
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 atg gag ctg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gct aga cac tgc tac tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggc acc 336
 Ala Arg His Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 ctg gtc acc gtc tca agc 354
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

15 <210> 200
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 200

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

ES 2 707 551 T3

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 201
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

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

<400> 201

cag gtg cag cta cag cag tgg ggc gca gga ctg ttg aag cct tcg gag 48
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tat ggt ggg tcc ttc agt ggt tac 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30

tac tgg agc tgg atc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg att 144
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

ggg gaa atc aat cat agt gga agc acc aac tac aac ccg tcc ctc aag 192
 Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

agt cga gtc acc ata tcg gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc ctg 240
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

ES 2 707 551 T3

65		70		75		80		
aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gct gtg tat tac tgt gcg								288
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala								
		85		90		95		
aga gtc ggg tat agc cac ggc gaa gaa gtc ctg gac gtc tgg ggc aaa								336
Arg Val Gly Tyr Ser His Gly Glu Glu Val Leu Asp Val Trp Gly Lys								
		100		105		110		
ggg acc acg gtc acc gtc tca agc								360
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser								
		115		120				

<210> 202
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

<400> 202

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

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

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

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

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

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

Arg Val Gly Tyr Ser His Gly Glu Glu Val Leu Asp Val Trp Gly Lys
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 203
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región variable de cadena pesada

<220>
 <221> CDS

ES 2 707 551 T3

<222> (1)..(354)

<400> 203

cag	gtg	cag	ctg	cag	gag	tcg	ggc	cca	gga	ctg	gtg	aag	cct	tcg	gag	48
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	
1				5					10					15		
acc	ctg	tcc	ctc	acc	tgc	act	gtc	tct	ggg	ggc	tcc	atc	ggc	aat	tat	96
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Gly	Asn	Tyr	
			20					25					30			
gac	tgg	agt	tgg	atc	cgg	cag	ccc	cca	ggg	aag	gga	ctg	gag	tgg	att	144
Asp	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	
		35					40					45				
ggg	act	atc	tac	tct	agt	ggg	agt	acg	tac	tac	agt	ccg	tcc	ctc	aag	192
Gly	Thr	Ile	Tyr	Ser	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ser	Pro	Ser	Leu	Lys	
	50					55					60					
agt	cga	ctc	acc	ata	tca	gta	gac	aag	tcc	aag	aac	cgg	ttc	tcc	ctg	240
Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Lys	Asn	Arg	Phe	Ser	Leu	
65					70				75						80	
aag	ctg	agc	tct	gtg	acc	gcc	gcg	gac	acg	gcc	gtg	tat	tac	tgt	gcg	288
Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	
				85					90					95		
aga	gca	cga	ggg	tat	agc	agc	ccc	ttc	gac	ccc	tgg	ggc	cag	ggc	acc	336
Arg	Ala	Arg	Gly	Tyr	Ser	Ser	Pro	Phe	Asp	Pro	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	
			100				105						110			
ctg	gtc	acc	gtc	tca	agc											354
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
5			115													

<210> 204

<211> 118

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> región variable de cadena pesada

15 <400> 204

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

ES 2 707 551 T3

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

Gly Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

- 5 <210> 205
- <211> 357
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> región variable de cadena pesada
- <220>
- <221> CDS
- <222> (1)..(357)
- 15 <400> 205

cag gtc cag ctg gta cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc	48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
1 5 10 15	
tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc acc ttc agc agc tat	96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr	
20 25 30	
gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg	144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
35 40 45	
gga ata atc aac cct agt ggt ggt agc aca agc tac gca cag aag ttc	192
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe	
50 55 60	
cag ggc aga gtc acc att acc agg gac aca tcc gcg agc aca gcc tac	240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr	
65 70 75 80	
atg gag ctg agc agc ctg aga tct gaa gac acg gct gtg tat tac tgt	288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	

ES 2 707 551 T3

gcg aga gat cgg tgg agg tac gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg 336
 Ala Arg Asp Arg Trp Arg Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

aca atg gtc acc gtc tca agc 357
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 206
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada
 <400> 206

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

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

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

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

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

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

15 <210> 207
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> región variable de cadena pesada

25 <220>
 <221> CDS
 <222> (1).. (348)

<400> 207

ES 2 707 551 T3

gag gtg cag ctg gtg gag tct ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
 Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aga gaa aaa tcg ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggg acc acg gtc 336
 Ala Arg Glu Lys Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110

acc gtc tca agc 348
 Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 208
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> región variable de cadena pesada
 <400> 208

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

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

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

ES 2 707 551 T3

50

55

60

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

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

Ala Arg Glu Lys Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

5 <210> 209
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> región constante de cadena ligera

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

15 <400> 209

cga act gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag 48
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc 96
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa 144
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc 192
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag 240
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg 288
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt 321
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

20 <210> 210
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 707 551 T3

<220>
 <223> región constante de cadena ligera

5 <400> 210

```

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
    
```

10 <210> 211
 <211> 990
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> región constante de cadena pesada

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(990)

20 <400> 211

```

gcc tcc acc aag ggc cca tcg gtc ttc ccc ctg gca ccc tcc tcc aag      48
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1           5           10           15

agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg gtc aag gac tac      96
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
          20           25           30
    
```

ES 2 707 551 T3

ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tcg tgg aac tca ggc gcc ctg acc agc	144
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser	
35 40 45	
ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca gga ctc tac tcc	192
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser	
50 55 60	
ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg ggc acc cag acc	240
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr	
65 70 75 80	
tac atc tgc aac gtg aat cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac aag	288
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys	
85 90 95	
aaa gtt gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc	336
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys	
100 105 110	
cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca	384
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro	
115 120 125	
aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc	432
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys	
130 135 140	
gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg	480
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp	
145 150 155 160	
tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag	528
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu	
165 170 175	
gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg	576
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu	
180 185 190	
cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac	624
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
195 200 205	
aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg	672
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly	
210 215 220	
cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag	720
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu	
225 230 235 240	
ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat	768
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	
245 250 255	
ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac	816
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	
260 265 270	
aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc	864

ES 2 707 551 T3

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 ctc tat agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac 912
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg 960
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa 990
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 212
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región constante de cadena pesada

<400> 212

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 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

ES 2 707 551 T3

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> 213
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> CDR3 de cadena ligera

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 213

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Xaa Thr
 1 5

ES 2 707 551 T3

<210> 214
 <211> 9
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> CDR3 de cadena ligera

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es arginina o serina

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es asparagina o serina

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es serina o asparagina

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano o cisteína

 30 <400> 214

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Leu Thr
1 5

<210> 215
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> CDR3 de cadena ligera

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(9)
 <223> Xaa es arginina, valina, o isoleucina o ningún aminoácido

 <400> 215

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Asn Xaa Xaa Val
1 5 10

<210> 216
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> CDR3 de cadena pesada

 <400> 216

Ser Arg Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

ES 2 707 551 T3

<210> 217
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
5
<220>
<223> CDR3 de cadena pesada
10
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2).. (2)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
15
<400> 217

	Ser	Xaa	Tyr	Asp	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
	1				5					10

<210> 218
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
20
<220>
<223> CDR3 de cadena pesada
25
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3).. (3)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
30
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5).. (5)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
35
<400> 218

	His	Arg	Xaa	Asp	Xaa	Ala	Trp	Tyr	Phe	Asp	Leu
	1				5						10

40
<210> 219
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
45
<220>
<223> CDR3 de cadena pesada
50
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(4)
<400> 219

	Asp	Ser	Ser	Gly
	1			

55
<210> 220
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
60
<220>
<223> CDR1 de cadena ligera

ES 2 707 551 T3

Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5

5 <210> 227
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> CDR1 de cadena pesada

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

15 <400> 227

Xaa Tyr Tyr Trp Ser
1 5

20 <210> 228
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> CDR1 de cadena pesada

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa es serina o histidina

<400> 228

Ser Tyr Ala Met Xaa
1 5

35 <210> 229
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> CDR2 de cadena pesada

45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = ácido glutámico o isoleucina

50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = isoleucina o valina

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = tirosina o asparagina

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = histidina o tirosina

ES 2 707 551 T3

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

ES 2 707 551 T3

Gly Trp Arg Cys Val Asp Arg Asp Phe Cys Ala Asn Ile Leu Ser Ala
 275 280 285

Glu Ser Ser Asp Ser Glu Gly Phe Val Ile His Asp Gly Glu Cys Met
 290 295 300

Gln Glu Cys Pro Ser Gly Phe Ile Arg Asn Gly Ser Gln Ser Met Tyr
 305 310 315 320

Cys Ile Pro Cys Glu Gly Pro Cys Pro Lys Val Cys Glu Glu Glu Lys
 325 330 335

Lys Thr Lys Thr Ile Asp Ser Val Thr Ser Ala Gln Met Leu Gln Gly
 340 345 350

Cys Thr Ile Phe Lys Gly Asn Leu Leu Ile Asn Ile Arg Arg Gly Asn
 355 360 365

Asn Ile Ala Ser Glu Leu Glu Asn Phe Met Gly Leu Ile Glu Val Val
 370 375 380

Thr Gly Tyr Val Lys Ile Arg His Ser His Ala Leu Val Ser Leu Ser
 385 390 395 400

Phe Leu Lys Asn Leu Arg Leu Ile Leu Gly Glu Glu Gln Leu Glu Gly
 405 410 415

Asn Tyr Ser Phe Tyr Val Leu Asp Asn Gln Asn Leu Gln Gln Leu Trp
 420 425 430

Asp Trp Asp His Arg Asn Leu Thr Ile Lys Ala Gly Lys Met Tyr Phe
 435 440 445

Ala Phe Asn Pro Lys Leu Cys Val Ser Glu Ile Tyr Arg Met Glu Glu
 450 455 460

Val Thr Gly Thr Lys Gly Arg Gln Ser Lys Gly Asp Ile Asn Thr Arg
 465 470 475 480

Asn Asn Gly Glu Arg Ala Ser Cys Glu Ser Asp Val Leu His Phe Thr
 485 490 495

Ser Thr Thr Thr Ser Lys Asn Arg Ile Ile Ile Thr Trp His Arg Tyr
 500 505 510

ES 2 707 551 T3

Arg Pro Pro Asp Tyr Arg Asp Leu Ile Ser Phe Thr Val Tyr Tyr Lys
515 520 525

Glu Ala Pro Phe Lys Asn Val Thr Glu Tyr Asp Gly Gln Asp Ala Cys
530 535 540

Gly Ser Asn Ser Trp Asn Met Val Asp Val Asp Leu Pro Pro Asn Lys
545 550 555 560

Asp Val Glu Pro Gly Ile Leu Leu His Gly Leu Lys Pro Trp Thr Gln
565 570 575

Tyr Ala Val Tyr Val Lys Ala Val Thr Leu Thr Met Val Glu Asn Asp
580 585 590

His Ile Arg Gly Ala Lys Ser Glu Ile Leu Tyr Ile Arg Thr Asn Ala
595 600 605

Ser Val Pro Ser Ile Pro Leu Asp Val Leu Ser Ala Ser Asn Ser Ser
610 615 620

Ser Gln Leu Ile Val Lys Trp Asn Pro Pro Ser Leu Pro Asn Gly Asn
625 630 635 640

Leu Ser Tyr Tyr Ile Val Arg Trp Gln Arg Gln Pro Gln Asp Gly Tyr
645 650 655

Leu Tyr Arg His Asn Tyr Cys Ser Lys Asp Lys Ile Pro Ile Arg Lys
660 665 670

Tyr Ala Asp Gly Thr Ile Asp Ile Glu Glu Val Thr Glu Asn Pro Lys
675 680 685

Thr Glu Val Cys Gly Gly Glu Lys Gly Pro Cys Cys Ala Cys Pro Lys
690 695 700

Thr Glu Ala Glu Lys Gln Ala Glu Lys Glu Glu Ala Glu Tyr Arg Lys
705 710 715 720

Val Phe Glu Asn Phe Leu His Asn Ser Ile Phe Val Pro Arg Pro Glu
725 730 735

Arg Lys Arg Arg Asp Val Met Gln Val Ala Asn Thr Thr Met Ser Ser
740 745 750

ES 2 707 551 T3

Arg Ser Arg Asn Thr Thr Ala Ala Asp Thr Tyr Asn Ile Thr Asp Pro
755 760 765

Glu Glu Leu Glu Thr Glu Tyr Pro Phe Phe Glu Ser Arg Val Asp Asn
770 775 780

Lys Glu Arg Thr Val Ile Ser Asn Leu Arg Pro Phe Thr Leu Tyr Arg
785 790 795 800

Ile Asp Ile His Ser Cys Asn His Glu Ala Glu Lys Leu Gly Cys Ser
805 810 815

Ala Ser Asn Phe Val Phe Ala Arg Thr Met Pro Ala Glu Gly Ala Asp
820 825 830

Asp Ile Pro Gly Pro Val Thr Trp Glu Pro Arg Pro Glu Asn Ser Ile
835 840 845

Phe Leu Lys Trp Pro Glu Pro Glu Asn Pro Asn Gly Leu Ile Leu Met
850 855 860

Tyr Glu Ile Lys Tyr Gly Ser Gln Val Glu Asp Gln Arg Glu Cys Val
865 870 875 880

Ser Arg Gln Glu Tyr Arg Lys Tyr Gly Gly Ala Lys Leu Asn Arg Leu
885 890 895

Asn Pro Gly Asn Tyr Thr Ala Arg Ile Gln Ala Thr Ser Leu Ser Gly
900 905 910

Asn Gly Ser Trp Thr Asp Pro Val Phe Phe Tyr Val Gln Ala Lys Thr
915 920 925

Gly Tyr Glu Asn Phe Ile His Leu Asp Glu Val Asp Gly Cys Lys Pro
930 935 940

Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
945 950 955 960

Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
965 970 975

Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
980 985 990

Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu

ES 2 707 551 T3

	995		1000		1005
	Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile		1010 1015		1020
	Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val		1025 1030		1035
	Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		1040 1045		1050
	Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro		1055 1060		1065
	Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met		1070 1075		1080
	Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp		1085 1090		1095
	Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met		1100 1105		1110
	Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln		1115 1120		1125
	Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu		1130 1135		1140
	His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His		1145 1150		1155
	Ser Pro Gly Lys		1160		

- 5 <210> 232
- <211> 1180
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> hu INSR:fC
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (1)..(1180)
- 15 <400> 232

ES 2 707 551 T3

Met Gly Thr Gly Gly Arg Arg Gly Ala Ala Ala Ala Pro Leu Leu Val
1 5 10 15

Ala Val Ala Ala Leu Leu Leu Gly Ala Ala Gly His Leu Tyr Pro Gly
20 25 30

Glu Val Cys Pro Gly Met Asp Ile Arg Asn Asn Leu Thr Arg Leu His
35 40 45

Glu Leu Glu Asn Cys Ser Val Ile Glu Gly His Leu Gln Ile Leu Leu
50 55 60

Met Phe Lys Thr Arg Pro Glu Asp Phe Arg Asp Leu Ser Phe Pro Lys
65 70 75 80

Leu Ile Met Ile Thr Asp Tyr Leu Leu Leu Phe Arg Val Tyr Gly Leu
85 90 95

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

Arg Leu Phe Phe Asn Tyr Ala Leu Val Ile Phe Glu Met Val His Leu
115 120 125

Lys Glu Leu Gly Leu Tyr Asn Leu Met Asn Ile Thr Arg Gly Ser Val
130 135 140

Arg Ile Glu Lys Asn Asn Glu Leu Cys Tyr Leu Ala Thr Ile Asp Trp
145 150 155 160

Ser Arg Ile Leu Asp Ser Val Glu Asp Asn His Ile Val Leu Asn Lys
165 170 175

Asp Asp Asn Glu Glu Cys Gly Asp Ile Cys Pro Gly Thr Ala Lys Gly
180 185 190

Lys Thr Asn Cys Pro Ala Thr Val Ile Asn Gly Gln Phe Val Glu Arg
195 200 205

Cys Trp Thr His Ser His Cys Gln Lys Val Cys Pro Thr Ile Cys Lys
210 215 220

Ser His Gly Cys Thr Ala Glu Gly Leu Cys Cys His Ser Glu Cys Leu
225 230 235 240

ES 2 707 551 T3

Gly Asn Cys Ser Gln Pro Asp Asp Pro Thr Lys Cys Val Ala Cys Arg
 245 250 255

Asn Phe Tyr Leu Asp Gly Arg Cys Val Glu Thr Cys Pro Pro Pro Tyr
 260 265 270

Tyr His Phe Gln Asp Trp Arg Cys Val Asn Phe Ser Phe Cys Gln Asp
 275 280 285

Leu His His Lys Cys Lys Asn Ser Arg Arg Gln Gly Cys His Gln Tyr
 290 295 300

Val Ile His Asn Asn Lys Cys Ile Pro Glu Cys Pro Ser Gly Tyr Thr
 305 310 315 320

Met Asn Ser Ser Asn Leu Leu Cys Thr Pro Cys Leu Gly Pro Cys Pro
 325 330 335

Lys Val Cys His Leu Leu Glu Gly Glu Lys Thr Ile Asp Ser Val Thr
 340 345 350

Ser Ala Gln Glu Leu Arg Gly Cys Thr Val Ile Asn Gly Ser Leu Ile
 355 360 365

Ile Asn Ile Arg Gly Gly Asn Asn Leu Ala Ala Glu Leu Glu Ala Asn
 370 375 380

Leu Gly Leu Ile Glu Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Lys Ile Arg Arg Ser
 385 390 395 400

Tyr Ala Leu Val Ser Leu Ser Phe Phe Arg Lys Leu Arg Leu Ile Arg
 405 410 415

Gly Glu Thr Leu Glu Ile Gly Asn Tyr Ser Phe Tyr Ala Leu Asp Asn
 420 425 430

Gln Asn Leu Arg Gln Leu Trp Asp Trp Ser Lys His Asn Leu Thr Thr
 435 440 445

Thr Gln Gly Lys Leu Phe Phe His Tyr Asn Pro Lys Leu Cys Leu Ser
 450 455 460

Glu Ile His Lys Met Glu Glu Val Ser Gly Thr Lys Gly Arg Gln Glu
 465 470 475 480

Arg Asn Asp Ile Ala Leu Lys Thr Asn Gly Asp Lys Ala Ser Cys Glu

ES 2 707 551 T3

				485					490					495		
Asn	Glu	Leu	Leu	Lys	Phe	Ser	Tyr	Ile	Arg	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Ile	
			500					505					510			
Leu	Leu	Arg	Trp	Glu	Pro	Tyr	Trp	Pro	Pro	Asp	Phe	Arg	Asp	Leu	Leu	
		515					520					525				
Gly	Phe	Met	Leu	Phe	Tyr	Lys	Glu	Ala	Pro	Tyr	Gln	Asn	Val	Thr	Glu	
	530					535					540					
Phe	Asp	Gly	Gln	Asp	Ala	Cys	Gly	Ser	Asn	Ser	Trp	Thr	Val	Val	Asp	
545					550					555					560	
Ile	Asp	Pro	Pro	Leu	Arg	Ser	Asn	Asp	Pro	Lys	Ser	Gln	Asn	His	Pro	
				565					570					575		
Gly	Trp	Leu	Met	Arg	Gly	Leu	Lys	Pro	Trp	Thr	Gln	Tyr	Ala	Ile	Phe	
			580					585					590			
Val	Lys	Thr	Leu	Val	Thr	Phe	Ser	Asp	Glu	Arg	Arg	Thr	Tyr	Gly	Ala	
		595					600					605				
Lys	Ser	Asp	Ile	Ile	Tyr	Val	Gln	Thr	Asp	Ala	Thr	Asn	Pro	Ser	Val	
	610					615					620					
Pro	Leu	Asp	Pro	Ile	Ser	Val	Ser	Asn	Ser	Ser	Ser	Gln	Ile	Ile	Leu	
625					630					635					640	
Lys	Trp	Lys	Pro	Pro	Ser	Asp	Pro	Asn	Gly	Asn	Ile	Thr	His	Tyr	Leu	
				645					650					655		
Val	Phe	Trp	Glu	Arg	Gln	Ala	Glu	Asp	Ser	Glu	Leu	Phe	Glu	Leu	Asp	
			660					665					670			
Tyr	Cys	Leu	Lys	Gly	Leu	Lys	Leu	Pro	Ser	Arg	Thr	Trp	Ser	Pro	Pro	
		675					680					685				
Phe	Glu	Ser	Glu	Asp	Ser	Gln	Lys	His	Asn	Gln	Ser	Glu	Tyr	Glu	Asp	
	690					695					700					
Ser	Ala	Gly	Glu	Cys	Cys	Ser	Cys	Pro	Lys	Thr	Asp	Ser	Gln	Ile	Leu	
705					710					715					720	
Lys	Glu	Leu	Glu	Glu	Ser	Ser	Phe	Arg	Lys	Thr	Phe	Glu	Asp	Tyr	Leu	
				725					730					735		

ES 2 707 551 T3

His Asn Val Val Phe Val Pro Arg Lys Thr Ser Ser Gly Thr Gly Ala
 740 745 750
 Glu Asp Pro Arg Pro Ser Arg Lys Arg Arg Ser Leu Gly Asp Val Gly
 755 760 765
 Asn Val Thr Val Ala Val Pro Thr Val Ala Ala Phe Pro Asn Thr Ser
 770 775 780
 Ser Thr Ser Val Pro Thr Ser Pro Glu Glu His Arg Pro Phe Glu Lys
 785 790 795 800
 Val Val Asn Lys Glu Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Arg His Phe Thr
 805 810 815
 Gly Tyr Arg Ile Glu Leu Gln Ala Cys Asn Gln Asp Thr Pro Glu Glu
 820 825 830
 Arg Cys Ser Val Ala Ala Tyr Val Ser Ala Arg Thr Met Pro Glu Ala
 835 840 845
 Lys Ala Asp Asp Ile Val Gly Pro Val Thr His Glu Ile Phe Glu Asn
 850 855 860
 Asn Val Val His Leu Met Trp Gln Glu Pro Lys Glu Pro Asn Gly Leu
 865 870 875 880
 Ile Val Leu Tyr Glu Val Ser Tyr Arg Arg Tyr Gly Asp Glu Glu Leu
 885 890 895
 His Leu Cys Val Ser Arg Lys His Phe Ala Leu Glu Arg Gly Cys Arg
 900 905 910
 Leu Arg Gly Leu Ser Pro Gly Asn Tyr Ser Val Arg Ile Arg Ala Thr
 915 920 925
 Ser Leu Ala Gly Asn Gly Ser Trp Thr Glu Pro Thr Tyr Phe Tyr Val
 930 935 940
 Thr Asp Tyr Leu Asp Val Pro Ser Asn Ile Ala Lys Val Asp Gly Cys
 945 950 955 960
 Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe
 965 970 975

ES 2 707 551 T3

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val
 980 985 990

Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe
 995 1000 1005

Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
 1010 1015 1020

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu
 1025 1030 1035

Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 1040 1045 1050

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 1055 1060 1065

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
 1070 1075 1080

Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 1085 1090 1095

Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu
 1100 1105 1110

Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 1115 1120 1125

Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu
 1130 1135 1140

Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys
 1145 1150 1155

Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser
 1160 1165 1170

Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 1175 1180

<210> 233
 <211> 1062
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> hu IGF-1R:avidina

<400> 233

5

10

ES 2 707 551 T3

Met Lys Ser Gly Ser Gly Gly Gly Ser Pro Thr Ser Leu Trp Gly Leu
1 5 10 15

Leu Phe Leu Ser Ala Ala Leu Ser Leu Trp Pro Thr Ser Gly Glu Ile
20 25 30

Cys Gly Pro Gly Ile Asp Ile Arg Asn Asp Tyr Gln Gln Leu Lys Arg
35 40 45

Leu Glu Asn Cys Thr Val Ile Glu Gly Tyr Leu His Ile Leu Leu Ile
50 55 60

Ser Lys Ala Glu Asp Tyr Arg Ser Tyr Arg Phe Pro Lys Leu Thr Val
65 70 75 80

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

Gly Asp Leu Phe Pro Asn Leu Thr Val Ile Arg Gly Trp Lys Leu Phe
100 105 110

Tyr Asn Tyr Ala Leu Val Ile Phe Glu Met Thr Asn Leu Lys Asp Ile
115 120 125

Gly Leu Tyr Asn Leu Arg Asn Ile Thr Arg Gly Ala Ile Arg Ile Glu
130 135 140

Lys Asn Ala Asp Leu Cys Tyr Leu Ser Thr Val Asp Trp Ser Leu Ile
145 150 155 160

Leu Asp Ala Val Ser Asn Asn Tyr Ile Val Gly Asn Lys Pro Pro Lys
165 170 175

Glu Cys Gly Asp Leu Cys Pro Gly Thr Met Glu Glu Lys Pro Met Cys
180 185 190

Glu Lys Thr Thr Ile Asn Asn Glu Tyr Asn Tyr Arg Cys Trp Thr Thr
195 200 205

Asn Arg Cys Gln Lys Met Cys Pro Ser Thr Cys Gly Lys Arg Ala Cys
210 215 220

ES 2 707 551 T3

Thr Glu Asn Asn Glu Cys Cys His Pro Glu Cys Leu Gly Ser Cys Ser
 225 230 235 240

Ala Pro Asp Asn Asp Thr Ala Cys Val Ala Cys Arg His Tyr Tyr Tyr
 245 250 255

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

Gly Trp Arg Cys Val Asp Arg Asp Phe Cys Ala Asn Ile Leu Ser Ala
 275 280 285

Glu Ser Ser Asp Ser Glu Gly Phe Val Ile His Asp Gly Glu Cys Met
 290 295 300

Gln Glu Cys Pro Ser Gly Phe Ile Arg Asn Gly Ser Gln Ser Met Tyr
 305 310 315 320

Cys Ile Pro Cys Glu Gly Pro Cys Pro Lys Val Cys Glu Glu Glu Lys
 325 330 335

Lys Thr Lys Thr Ile Asp Ser Val Thr Ser Ala Gln Met Leu Gln Gly
 340 345 350

Cys Thr Ile Phe Lys Gly Asn Leu Leu Ile Asn Ile Arg Arg Gly Asn
 355 360 365

Asn Ile Ala Ser Glu Leu Glu Asn Phe Met Gly Leu Ile Glu Val Val
 370 375 380

Thr Gly Tyr Val Lys Ile Arg His Ser His Ala Leu Val Ser Leu Ser
 385 390 395 400

Phe Leu Lys Asn Leu Arg Leu Ile Leu Gly Glu Glu Gln Leu Glu Gly
 405 410 415

Asn Tyr Ser Phe Tyr Val Leu Asp Asn Gln Asn Leu Gln Gln Leu Trp
 420 425 430

Asp Trp Asp His Arg Asn Leu Thr Ile Lys Ala Gly Lys Met Tyr Phe
 435 440 445

Ala Phe Asn Pro Lys Leu Cys Val Ser Glu Ile Tyr Arg Met Glu Glu
 450 455 460

ES 2 707 551 T3

Val Thr Gly Thr Lys Gly Arg Gln Ser Lys Gly Asp Ile Asn Thr Arg
465 470 475 480

Asn Asn Gly Glu Arg Ala Ser Cys Glu Ser Asp Val Leu His Phe Thr
485 490 495

Ser Thr Thr Thr Ser Lys Asn Arg Ile Ile Ile Thr Trp His Arg Tyr
500 505 510

Arg Pro Pro Asp Tyr Arg Asp Leu Ile Ser Phe Thr Val Tyr Tyr Lys
515 520 525

Glu Ala Pro Phe Lys Asn Val Thr Glu Tyr Asp Gly Gln Asp Ala Cys
530 535 540

Gly Ser Asn Ser Trp Asn Met Val Asp Val Asp Leu Pro Pro Asn Lys
545 550 555 560

Asp Val Glu Pro Gly Ile Leu Leu His Gly Leu Lys Pro Trp Thr Gln
565 570 575

Tyr Ala Val Tyr Val Lys Ala Val Thr Leu Thr Met Val Glu Asn Asp
580 585 590

His Ile Arg Gly Ala Lys Ser Glu Ile Leu Tyr Ile Arg Thr Asn Ala
595 600 605

Ser Val Pro Ser Ile Pro Leu Asp Val Leu Ser Ala Ser Asn Ser Ser
610 615 620

Ser Gln Leu Ile Val Lys Trp Asn Pro Pro Ser Leu Pro Asn Gly Asn
625 630 635 640

Leu Ser Tyr Tyr Ile Val Arg Trp Gln Arg Gln Pro Gln Asp Gly Tyr
645 650 655

Leu Tyr Arg His Asn Tyr Cys Ser Lys Asp Lys Ile Pro Ile Arg Lys
660 665 670

Tyr Ala Asp Gly Thr Ile Asp Ile Glu Glu Val Thr Glu Asn Pro Lys
675 680 685

Thr Glu Val Cys Gly Gly Glu Lys Gly Pro Cys Cys Ala Cys Pro Lys
690 695 700

Thr Glu Ala Glu Lys Gln Ala Glu Lys Glu Glu Ala Glu Tyr Arg Lys

ES 2 707 551 T3

705					710					715					720
Val	Phe	Glu	Asn	Phe	Leu	His	Asn	Ser	Ile	Phe	Val	Pro	Arg	Pro	Glu
				725					730					735	
Arg	Lys	Arg	Arg	Asp	Val	Met	Gln	Val	Ala	Asn	Thr	Thr	Met	Ser	Ser
			740					745					750		
Arg	Ser	Arg	Asn	Thr	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Tyr	Asn	Ile	Thr	Asp	Pro
		755					760					765			
Glu	Glu	Leu	Glu	Thr	Glu	Tyr	Pro	Phe	Phe	Glu	Ser	Arg	Val	Asp	Asn
	770					775					780				
Lys	Glu	Arg	Thr	Val	Ile	Ser	Asn	Leu	Arg	Pro	Phe	Thr	Leu	Tyr	Arg
785					790					795					800
Ile	Asp	Ile	His	Ser	Cys	Asn	His	Glu	Ala	Glu	Lys	Leu	Gly	Cys	Ser
				805					810					815	
Ala	Ser	Asn	Phe	Val	Phe	Ala	Arg	Thr	Met	Pro	Ala	Glu	Gly	Ala	Asp
			820					825					830		
Asp	Ile	Pro	Gly	Pro	Val	Thr	Trp	Glu	Pro	Arg	Pro	Glu	Asn	Ser	Ile
		835					840					845			
Phe	Leu	Lys	Trp	Pro	Glu	Pro	Glu	Asn	Pro	Asn	Gly	Leu	Ile	Leu	Met
	850					855					860				
Tyr	Glu	Ile	Lys	Tyr	Gly	Ser	Gln	Val	Glu	Asp	Gln	Arg	Glu	Cys	Val
865					870					875					880
Ser	Arg	Gln	Glu	Tyr	Arg	Lys	Tyr	Gly	Gly	Ala	Lys	Leu	Asn	Arg	Leu
				885					890					895	
Asn	Pro	Gly	Asn	Tyr	Thr	Ala	Arg	Ile	Gln	Ala	Thr	Ser	Leu	Ser	Gly
			900					905					910		
Asn	Gly	Ser	Trp	Thr	Asp	Pro	Val	Phe	Phe	Tyr	Val	Gln	Ala	Lys	Thr
		915					920					925			
Gly	Tyr	Glu	Ala	Ala	Ala	Ala	Arg	Lys	Cys	Ser	Leu	Thr	Gly	Lys	Trp
	930					935					940				
Thr	Asn	Asp	Leu	Gly	Ser	Asn	Met	Thr	Ile	Gly	Ala	Val	Asn	Ser	Lys
945					950					955					960

ES 2 707 551 T3

Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Thr Ala Val Thr Ala Thr Ser Asn
 965 970 975

Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile Asn Lys
 980 985 990

Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Phe Thr Val Asn Trp Lys Phe Ser Glu
 995 1000 1005

Ser Thr Thr Val Phe Thr Gly Gln Cys Phe Ile Asp Arg Asn Gly
 1010 1015 1020

Lys Glu Val Leu Lys Thr Met Trp Leu Leu Arg Ser Ser Val Asn
 1025 1030 1035

Asp Ile Gly Asp Asp Trp Lys Ala Thr Arg Val Gly Ile Asn Ile
 1040 1045 1050

Phe Thr Arg Leu Arg Thr Gln Lys Glu
 1055 1060

<210> 234
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> región constante de cadena ligera kappa humana

<400> 234

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

5

10

15

ES 2 707 551 T3

<210> 235
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> región constante de cadena pesada

<400> 235

10

```

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

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

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

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
    
```

ES 2 707 551 T3

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

- 5 <210> 236
- <211> 16
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> CDR1 de cadena ligera

- 15 <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (9)..(9)
- <223> Xaa es un resto de serina o treonina

- 20 <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (10)..(10)
- <223> Xaa es un resto de asparagina, serina o histidina

- 25 <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (14)..(14)
- <223> Xaa es un resto de tirosina o fenilalanina

- <220>
- <221> MISC_FEATURE

ES 2 707 551 T3

<222> (9)..(9)
 <223> Xaa es un resto fenilalanina, tirosina, asparagina o triptófano

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa es un resto de alanina o asparagina

10 <400> 238

Arg	Ala	Ser	Gln	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Leu	Xaa
1				5						10	

<210> 239
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> CDR2 de cadena ligera

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es un resto de glicina o valina

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es un resto de serina o fenilalanina

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es un resto de asparagina, tirosina o treonina

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es un resto de alanina o aspartato

40 <400> 239

Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Arg	Xaa	Ser
1				5		

45 <210> 240
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> CDR2 de cadena ligera

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es un resto de alanina o treonina

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es un resto de treonina o glicina

<220>
 <221> MISC_FEATURE

ES 2 707 551 T3

<222> (6)..(6)
 <223> Xaa es un resto de glutamina o glutamato

<400> 240

5

Ala Xaa Ser Xaa Leu Xaa Ser
1 5

<210> 241
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> CDR2 de cadena ligera

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es un resto de glutamato, glutamina o glicina

20

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es un resto de aspartato o lisina

25

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es cualquier resto de aminoácido

30

<400> 241

Xaa Xaa Asn Xaa Arg Pro Ser
1 5

35

<210> 242
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> CDR3 de cadena ligera

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es un resto de glutamina o glutamato

45

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es un resto de alanina, glicina, serina o treonina

50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es un resto de leucina o treonina

55

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es un resto de glutamina, glutamato o histidina

60

<220>
 <221> MISC_FEATURE

ES 2 707 551 T3

<222> (6)..(6)
 <223> Xaa es un resto de treonina, triptófano, metionina o valina

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa es una cadena lateral no polar

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa es un resto de treonina, serina o alanina

15 <400> 242

Met Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Xaa
1 5

20 <210> 243
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> CDR3 de cadena ligera

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es un resto de arginina, serina, leucina o alanina

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es un resto de asparagina, serina o histidina

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es un resto de serina o asparagina

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es una cadena lateral no polar

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa es un resto de leucina, isoleucina, tirosina o triptófano

<400> 243

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr
1 5

55 <210> 244
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> CDR3 de cadena ligera

<220>
 <221> MISC_FEATURE

ES 2 707 551 T3

<222> (4)..(4)
 <223> Xaa es un resto de aspartato o glutamina

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es un resto de serina o aspartato

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa es un resto de glutamina, valina o triptófano

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa es un resto de arginina o ningún resto

20 <400> 244

Gln	Ser	Tyr	Xaa	Ser	Xaa	Asn	Xaa	Xaa	Val
1				5					10

<210> 245
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> CDR1 de cadena pesada

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es un resto de serina o ningún resto

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es un resto de serina o asparagina

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es un resto de asparagina e isoleucina

45 <400> 245

Xaa	Xaa	Xaa	Trp	Trp	Ser
1				5	

50 <210> 246
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> CDR1 de cadena pesada

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es un resto de glicina, asparagina o aspartato

<220>
 <221> MISC_FEATURE

ES 2 707 551 T3

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa es un resto de tirosina o fenilalanina

<400> 246

5

Xaa Xaa Tyr Trp Ser
1 5

<210> 247
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> CDR1 de cadena pesada

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es un resto de alanina o glicina

20

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es un resto de metionina o isoleucina

25

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es un resto de serina o histidina

30

<400> 247

Ser Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

35

<210> 248
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> CDR2 de cadena pesada

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es un resto de glutamato, tirosina o serina

45

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es un resto de isoleucina o valina

50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es un resto de tirosina, asparagina o serina

55

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es un resto de histidina, tirosina, aspartato o prolina

60

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es un resto de serina o arginina

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es un resto de serina o arginina

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa es un resto de asparagina o tirosina

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> Xaa es un resto de lisina o glutamato

20

<400> 248

	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gly	Xaa	Thr	Xaa	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Xaa	Ser
	1			5						10					15	

25

<210> 249
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> CDR2 de cadena pesada

35

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es un resto de treonina, alanina, valina o tirosina

40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es un resto de glicina, serina o tirosina

45

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es un resto de serina, asparagina o aspartato

50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es un resto de glicina o serina

55

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es un resto de glicina, serina o aspartato

60

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa es un resto de serina, treonina o asparagina

65

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa es un resto de treonina, lisina o isoleucina

ES 2 707 551 T3

<400> 249

Xaa Ile Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

5 <210> 250
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> CDR3 de cadena pesada

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa es un resto de glutamato o ningún resto

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es un resto de tirosina, glicina o serina o ningún resto

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es un resto de serina, asparagina o triptófano o glutamato o ningún resto

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa es serina, aspartato, triptófano, alanina, arginina, treonina, glutamina, leucina o glutamato o ningún resto

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa es un resto de serina, glicina, asparagina, treonina, triptófano, alanina, valina o isoleucina

40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa es un resto de arginina, glutamina, tirosina, valina, alanina, glicina, serina, fenilalanina o triptófano

45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa es un resto de leucina, asparagina, aspartato, treonina, triptófano, tirosina, valina, alanina o histidina

50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa es un resto de aspartato, serina, asparagina o glutamina

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa es un resto de alanina o prolina

60 <400> 250

ES 2 707 551 T3

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Asp Ile
1 5 10

5 <210> 251
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> CDR3 de cadena pesada

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es alanina o ningún resto

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es glutamato, tirosina o glicina p ningún resto

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es serina, asparagina, triptófano, glutamato o ningún resto

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es un resto de aspartato, glicina, serina o valina o ningún resto

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es un resto serina, glicina o aspartato o ningún resto

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es un resto glicina, fenilalanina, aspartato, serina, triptófano o tirosina o ningún resto

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es un resto de tirosina, triptófano, serina o aspartato o ningún resto

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa es un resto de aspartato, arginina, serina, glicina, tirosina o triptófano

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa es un resto de tirosina, isoleucina, leucina, fenilalanina o lisina

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es un resto de tirosina, fenilalanina, aspartato o glicina

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa es un resto de glicina, tirosina o asparagina

ES 2 707 551 T3

<400> 251

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Met Asp Val
 1 5 10

- 5 <210> 252
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <223> CDR3 de cadena pesada

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es un resto de aspartato o valina o ningún resto
- 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es un resto de glicina, tirosina, arginina o aspartato o ningún resto,
- 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es un resto de asparagina, leucina, glicina, isoleucina, serina, valina, fenilalanina o tirosina o ningún resto
- 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es un resto de leucina serina, triptófano, alanina, tirosina, isoleucina, glicina o aspartato o ningún resto
- 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es un resto de glicina, alanina, tirosina, serina, aspartato o leucina
- 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es un resto de valina, alanina, glicina, treonina, prolina, histidina o glutamina
- 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es un resto de glutamato, glicina, serina, aspartato, glicina, valina, triptófano, histidina o arginina
- 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa es un resto de glutamina, alanina, glicina, tirosina, prolina, leucina, aspartato o serina
- 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa es una cadena lateral no polar
- 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es un resto de aspartato o alanina
- 60 <400> 252

ES 2 707 551 T3

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr
 1 5 10

- 5 <210> 253
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <223> CDR3 de cadena pesada
- 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es un resto de glicina o ningún resto
- 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es un resto de prolina o ningún resto
- 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es un resto de arginina o aspartato o ningún resto
- 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es un resto de histidina o prolina
- 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es un resto de arginina o glicina
- 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es un resto de arginina, serina o fenilalanina
- 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es un resto de aspartato o serina
- 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa es un resto de glicina, triptófano o tirosina
- 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa es un resto de tirosina o alanina
- 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es un resto de asparagina o triptófano
- 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa es un resto de asparagina o leucina

ES 2 707 551 T3

<400> 253

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Phe Asp Xaa
 1 5 10

5

<210> 254
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> CDR3 de cadena pesada

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es un resto de fenilalanina o ningún resto

20

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es un resto de asparagina o glicina o ningún resto

25

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es un resto de tirosina o leucina o ningún resto

30

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es un resto de tirosina o glicina o ningún resto

35

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa es un resto de glicina, serina o valina

40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa es un resto de tirosina, fenilalanina, glicina o glutamina o ningún resto

45

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es un resto de tirosina, glicina o isoleucina o ningún resto

50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa es un resto de tirosina, leucina o glicina o ningún resto

55

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa es un resto de metionina, glicina o fenilalanina o ningún resto

60

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa es un resto de aspartato o metionina o ningún resto

65

<220>
 <221> MISC_FEATURE

ES 2 707 551 T3

<222> (14)..(14)
 <223> Xaa es un resto de valina, fenilalanina o tirosina o ningún resto

<220>
 5 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> Xaa es un resto de valina o ningún resto

<400> 254
 10 Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Ser Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

<210> 255
 <211> 8
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> polipéptido
 20

<400> 255
 dykdddk 8

<210> 256
 <211> 37
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> ácido nucleico
 30

<400> 256
 agcaagcttc cacatgaag tctggctcgg gaggagg 37

<210> 257
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35

<220>
 <223> ácido nucleico
 40

<400> 257
 attgtcgac ttcgtccaga tggatgaagt ttcat 36
 45

<210> 258
 <211> 3486
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50

<220>
 <223> ácido nucleico
 55

<400> 258
 atgaagtctg gctccggagg aggggtccccg acctcgctgt gggggctcct gtttctctcc 60
 gccgcgctct cgctctggcc gacgagtgga gaaatctgcg ggccagggcat cgacatccgc 120
 aacgactatc agcagctgaa gcgcttgag aactgcacgg tgatcgaggg ctacctccac 180
 atcctgctca tctccaaggc cgaggactac cgcagctacc gttccccaa gctcacggtc 240
 attaccgagt acttgctgct gttccgagtg gctggcctcg agagcctcgg agacctcttc 300

ES 2 707 551 T3

cccaacctca cggtcacccg cggctggaaa ctctcttaca actacgcctt ggtcatcttc 360
 gagatgacca atctcaagga tattgggctt tacaacctga ggaacattac tgggggggccc 420
 atcaggattg agaaaaatgc tgacctctgt tacctctcca ctgtggactg gtccttgatc 480
 ctggatgcgg tgtccaataa ctacattgtg ggggaataagc ccccaaagga atgtggggac 540
 ctgtgtccag ggaccatgga ggagaagccg atgtgtgaga agaccacat caacaatgag 600
 tacaactacc gctgctggac cacaaaccgc tgccagaaaa tgtgcccaag cacgtgtggg 660
 aagcgggctg gcaccgagaa caatgagtgc tgccaccccg agtgcctggg cagctgcagc 720
 gcgcctgaca acgacacggc ctgtgtagct tgccgccact actactatgc cggtgtctgt 780
 gtgcctgcct gcccgcccaa cacctacagg tttagaggct ggcgctgtgt ggaccgtgac 840
 ttctgcgcca acatcctcag cgccgagagc agcgactccg aggggtttgt gatccacgac 900
 ggcgagtgca tgcaggagtg ccctcggggc ttcacccgca acggcagcca gagcatgtac 960
 tgcacccctt gtgaaggctc ttgcccgaag gtctgtgagg aagaaaagaa aacaaagacc 1020
 attgattctg ttactttctg tcagatgctc caaggatgca ccatcttcaa gggcaatttg 1080
 ctcatataca tccgacgggg gaataacatt gcttcagagc tggagaactt catggggctc 1140
 atcgagggtg tgacgggcta cgtgaagatc cgccattctc atgccttggg ctccctgtcc 1200
 ttcttaaaaa accttcgcct catcctagga gaggagcagc tagaagggaa ttactccttc 1260
 tacgtcctcg acaaccagaa cttgcagcaa ctgtgggact gggaccaccg caacctgacc 1320
 atcaaagcag ggaaaatgta ctttgctttc aatcccaaat tatgtgtttc cgaaatttac 1380
 cgcatggagg aagtgacggg gactaaaggg cgccaaagca aaggggacat aacaccagg 1440
 aacaacgggg agagagcctc ctgtgaaagt gacgtcctgc atttcacctc caccaccagc 1500
 tcgaagaatc gcatcatcat aacctggcac cggtagccgc cccctgacta cagggatctc 1560
 atcagettca ccgtttacta caaggaagca ccctttaaga atgtcacaga gtatgatggg 1620
 caggatgcct gcggctccaa cagctggaac atgggtggacg tggacctccc gcccaacaag 1680
 gacgtggagc ccggcatctt actacatggg ctgaagccct ggactcagta cgccgtttac 1740
 gtcaaggctg tgaccctcac catggtggag aacgaccata tccgtggggc caagagtgag 1800
 atcttgataa ttgcaccaa tgcttcagtt ccttccattc ccttggacgt tctttcagca 1860
 tcgaactcct cttctcagtt aatcgtgaag tggaaccctc cctctctgcc caacggcaac 1920
 ctgagttact acattgtgcg ctggcagcgg cagcctcagg acggetacct ttaccggcac 1980
 aattactgct ccaaagacaa aatccccatc aggaagtatg ccgacggcac catcgacatt 2040
 gaggaggtca cagagaacct caagactgag gtgtgtggtg gggagaaagg gccttgcctc 2100

ES 2 707 551 T3

gcctgcccc aactgaagc cgagaagcag gccgagaagg aggaggctga ataccgcaaa 2160
gtctttgaga atttctgca caactccatc ttcgtgcccc gacctgaaag gaagcggaga 2220
gatgtcatgc aagtggccaa caccaccatg tccagccgaa gcaggaacac cacggccgca 2280
gacacctaca acatcactga cccggaagag ctggagacag agtacccttt ctttgagagc 2340
agagtggata acaaggagag aactgtcatt tctaaccttc ggctttcac attgtaccgc 2400
atcgatatcc acagctgcaa ccacgaggct gagaagctgg gctgcagcgc ctccaacttc 2460
gtctttgcaa ggactatgcc cgcagaagga gcagatgaca ttcctgggcc agtgacctgg 2520
gagccaaggc ctgaaaactc catcttttta aagtggcccg aacctgagaa tccaatgga 2580
ttgattctaa tgtatgaaat aaaatacgga tcacaagttg aggatcagcg agaatgtgtg 2640
tccagacagg aatacaggaa gtatggaggg gccaaagctaa accggctaaa cccggggaac 2700
tacacagccc ggattcaggc cacatctctc tctgggaatg ggtcgtggac agatcctgtg 2760
ttcttctatg tccaggccaa aacaggatat gaaaacttca tccatctgga cgaagtgcac 2820
ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttccccca 2880
aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 2940
atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac 3000
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa 3060
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaagcag ggtaaacagt 3120
gcagctttcc ctgccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct 3180
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg 3240
acctgcatga taacagactt ctccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 3300
cagccagcgg agaactaaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc 3360
gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc 3420
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctct 3480
ggtaaa 3486

5 <210> 259
<211> 32
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> ácido nucleico

<400> 259
agcaagcttc caccatgggc accggggggc gg 32

15 <210> 260
<211> 37
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 707 551 T3

<223> ácido nucleico

<400> 260

attgtcgac tttgcaata tttgacggga cgtctaa 37

5

<210> 261

<211> 3540

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> ácido nucleico

15

<400> 261

atgggcaccg	ggggccggcg	gggggcggcg	gccgcgccgc	tgctggtggc	ggtggccgcg	60
ctgctactgg	gcgccgcggg	ccacctgtac	cccggagagg	tgtgtcccgg	catggatatac	120
cggaacaacc	tcactaggtt	gcatgagctg	gagaattgct	ctgtcatcga	aggacacttg	180
cagatactct	tgatgttcaa	aacgaggccc	gaagatttcc	gagacctcag	tttccccaaa	240
ctcatcatga	tcactgatta	cttgctgctc	ttccgggtct	atgggctcga	gagcctgaag	300
gacctgttcc	ccaacctcac	ggtcatccgg	ggatcacgac	tgttctttaa	ctacgcgctg	360
gtcatcttcg	agatggttca	cctcaaggaa	ctcggcctct	acaacctgat	gaacatcacc	420
cggggttctg	tccgcatcga	gaagaacaat	gagctctggt	acttggccac	tatcgactgg	480
tcccgtatcc	tggattccgt	ggaggataat	cacatcgtgt	tgaacaaaga	tgacaacgag	540
gagtgtggag	acatctgtcc	gggtaccgcg	aagggcaaga	ccaactgccc	cgccaccgtc	600
atcaacgggc	agtttgtcga	acgatgttgg	actcatagtc	actgccagaa	agtttgccccg	660
accatctgta	agtcacacgg	ctgcaccgcc	gaaggcctct	gttgccacag	cgagtgcctg	720
ggcaactggt	ctcagcccga	cgaccccacc	aagtgcgtgg	cctgccgcaa	cttctacctg	780
gacggcaggt	gtgtggagac	ctgcccgcc	ccgtactacc	acttccagga	ctggcgctgt	840
gtgaacttca	gcttctgcca	ggacctgcac	cacaaatgca	agaactcgcg	gaggcagggc	900
tgccaccagt	acgtcattca	caacaacaag	tgcattccctg	agtgtccctc	cgggtacacg	960
atgaattcca	gcaacttgct	gtgcacccca	tgccctgggtc	cctgtcccaa	ggtgtgccac	1020
ctcctagaag	gcgagaagac	catcgactcg	gtgacgtctg	cccaggagct	ccgaggatgc	1080
accgtcatca	acgggagtct	gatcatcaac	attcgaggag	gcaacaatct	ggcagctgag	1140
ctagaagcca	acctcggcct	cattgaagaa	atttcagggt	atctaaaaat	ccgccgatcc	1200

ES 2 707 551 T3

tacgctctgg tgtcactttc cttcttccgg aagttacgtc tgattcgagg agagaccttg 1260
 gaaattggga actactcctt ctatgccttg gacaaccaga acctaaggca gctctgggac 1320
 tggagcaaac acaacctcac caccactcag gggaaactct tcttccacta taaccccaaa 1380
 ctctgcttgt cagaaatcca caagatggaa gaagtttcag gaaccaaggg gcgccaggag 1440
 agaaacgaca ttgccctgaa gaccaatggg gacaaggcat cctgtgaaaa tgagttactt 1500
 aaattttctt acattcggac atcttttgac aagatcttgc tgagatggga gccgtactgg 1560
 cccccgact tccgagacct cttggggttc atgctgttct acaaagaggc cccttatcag 1620
 aatgtgacgg agttcgatgg gcaggatgcg tgtggttcca acagttggac ggtggtagac 1680
 attgaccac ccctgaggtc caacgacccc aatcacaga accaccagg gtggctgatg 1740
 cggggctca agccctggac ccagtatgcc atctttgtga agaccctggc caccttttcg 1800
 gatgaacgcc ggacctatgg ggccaagagt gacatcattt atgtccagac agatgccacc 1860
 aaccctctg tgccctgga tccaatctca gtgtctaact catcatcca gattattctg 1920
 aagtggaaac caccctccga cccaatggc aacatcacc actacctggc tttctgggag 1980
 aggcaggcgg aagacagtga gctgttcgag ctggattatt gcctcaaagg gctgaagctg 2040
 ccctcgagga cctggctcc accattcgag tctgaagatt ctcagaagca caaccagagt 2100
 gagtatgagg attcggccgg cgaatgctgc tcctgtccaa agacagactc tcagatcctg 2160
 aaggagctgg aggagtcctc gtttaggaag acgtttgagg attacctgca caacgtgggt 2220
 ttcgtcccca gaaaaacctc ttcaggcact ggtgccgagg accctaggcc atctcgaaa 2280
 cgcaggctcc ttggcgatgt tgggaatgtg acggtggccg tgcccacggc ggcagctttc 2340
 cccaacactt cctcgaccag cgtgccacg agtccggagg agcacaggcc ttttgagaag 2400
 gtggatgaaca aggagtcgct ggtcatctcc ggcttgcgac acttcacggg ctatcgcatc 2460
 gagctgcagg cttgcaacca ggacaccct gaggaacggc gcagtgtggc agcctacgtc 2520
 agtgcgagga ccatgcctga agccaaggct gatgacattg ttggccctgt gacgcatgaa 2580
 atctttgaga acaacgtcgt ccacttgatg tggcaggagc cgaaggagcc caatggtctg 2640
 atcgtgctgt atgaagtgag ttatcggcga tatggtgatg aggagctgca tctctgcgtc 2700
 tcccgaagc acttcgctct ggaacggggc tgcaggctgc gtgggctgtc accggggaac 2760
 tacagcgtgc gaatccgggc cacctcctt gcgggcaacg gctcttgac ggaaccacc 2820
 tatttctacg tgacagacta tttagacgtc ccgtcaaata ttgcaaaagt cgacggttgt 2880
 aagccttgca tatgtacagt cccagaagta tcatctgtct tcattctccc cccaaagccc 2940
 aaggatgtgc tcaccattac tctgactcct aaggtcacgt gtggtgtggt agacatcagc 3000
 aaggatgatc ccgagggtcca gttcagctgg tttgtagatg atgtggaggt gcacacagct 3060

ES 2 707 551 T3

cagacgcaac cccgggagga gcagttcaac agcactttcc gctcagtcag tgaacttccc 3120
 atcatgcacc aggactggct caatggcaag gagttcaaat gcagggtaaa cagtgcagct 3180
 ttccctgccc ccatcgagaa aaccatctcc aaaaccaaaag gcagaccgaa ggctccacag 3240
 gtgtacacca ttccacctcc caaggagcag atggccaagg ataaagtcag tctgacctgc 3300
 atgataacag acttcttccc tgaagacatt actgtggagt ggcagtggaa tgggcagcca 3360
 gcggagaact acaagaacac tcagcccac atggacacag atggctetta ctctgtctac 3420
 agcaagctca atgtgcagaa gagcaactgg gaggcaggaa atactttcac ctgctctgtg 3480
 ttacatgagg gcctgcacaa ccaccatact gagaagagcc tctcccactc tcttggtaaa 3540

<210> 262
 <211> 1409
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> ácido nucleico

<400> 262

tctagaccac catggacatc aggctcagct tagttttcct tgccttttc ataaaagggtg 60
 tccagtgtga ggtagaactg gtggagtctg ggggaggctt agtacaacct ggaaggcca 120
 tgacactctc ctgtgcagcc tcgggattca ctttcagaac ctatggcatg gcctgggtcc 180
 gccaggcccc aacgaagggt ctggagtggg tctcatcaat tactgctagt ggtggtacca 240
 cctactatcg agactccgtg aagggccgct tcactatttt tagggataat gcaaaaagta 300
 ccctatacct gcagatggac agtccgaggt ctgaggacac ggccacttat ttctgtacat 360
 caatttcgga atactggggc cacggagtca tggtcaccgt ctctagtgcc tccaccaagg 420
 gcccatcggc cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc 480
 tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg 540
 ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc 600
 tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg 660
 tgaatcacia gccagcaac accaagggtg acaagaaagt tgagcccaaa tcttgtgaca 720
 aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc 780
 tcttcccccc aaaaccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg 840
 tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg 900
 tggaggtgca taatgccaaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg 960
 tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca 1020

ES 2 707 551 T3

aggtctccaa caaagcctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc 1080
 agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc 1140
 aggtcagcct gacctgectg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg 1200
 agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccaagcc tcccgtgctg gactccgacg 1260
 gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg 1320
 tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct 1380
 ccctgtctcc gggtaatga taagtcgac 1409

5 <210> 263
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> proteína

<400> 263

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys
 20

15 <210> 264
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> proteína

<400> 264

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys
 20

25 <210> 265
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> ácido nucleico

35 <400> 265
 gcaagcttgg gagaaatctg cgggccag 28

40 <210> 266
 <211> 32
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> ácido nucleico
 <400> 266
 attgcggccg cttcatatcc tgtttggcc tg 32
 5
 <210> 267
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> ácido nucleico
 <400> 267
 attgcggccg cccacattc cttgggggc 30
 15
 <210> 268
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> ácido nucleico
 <400> 268
 agcaagcttg gacctgtgc cagggacc 28
 25
 <210> 269
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> ácido nucleico
 <400> 269
 attgcggccg cgcaaggacc ttcacaaggg 30
 35
 <210> 270
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> ácido nucleico
 <400> 270
 agcaagcttg ccgaaggctc gtgaggaag 29
 45
 <210> 271
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> ácido nucleico
 <400> 271
 attgcggccg cacttcaca ggaggctctc 30
 55
 <210> 272
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60

<220>
 <223> ácido nucleico
 5 <400> 272
 agcaagcttg gacgtcctgc attcacctc 30

 <210> 273
 <211> 32
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> ácido nucleico
 15 <400> 273
 attgcgccg cggcgcgaat gtacaagatc tc 32

 <210> 274
 <211> 32
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> ácido nucleico
 25 <400> 274
 agcaagcttg aatgcttcag ttcctccat tc 32

 <210> 275
 <211> 33
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> ácido nucleico
 35 <400> 275
 attgcgccg cagtcctgc aaagacgaag ttg 33

 <210> 276
 <211> 29
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> ácido nucleico
 45 <400> 276
 agcaagcttg atgcccgcag aaggagcag 29

 <210> 277
 <211> 32
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> ácido nucleico
 60 <400> 277
 attgcgccg ctftaatggc cactctggtt tc 32

 <210> 278
 <211> 29

ES 2 707 551 T3

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> ácido nucleico

<400> 278
agcaagcttg ggagaaatct gcgggccag 29

10 <210> 279
<211> 29
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> ácido nucleico

<400> 279
agcaagcttg ggagaaatct gcgggccag 29

20

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo para su uso en un método para tratar un tumor de sarcoma de Ewing en un sujeto humano, en donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto una composición que comprende dicho anticuerpo,
 5 en donde dicho anticuerpo comprende el dominio variable de la cadena ligera de L16 como se indica en la SEQ ID NO: 32 y el dominio variable de la cadena pesada de H16 como se indica en la SEQ ID NO: 136 y en donde dicho anticuerpo se une al receptor de IGF-1 e inhibe la señalización del receptor de IGF-1.
2. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 1, en donde dicho tumor en dicho sujeto se selecciona de entre el grupo que consiste en:
 10
- a. un tumor que comprende una célula que tiene una traslocación genética de EWS-FLI,
 - b. un tumor que expresa un gen híbrido EWS-FLI,
 - c. un tumor que comprende una célula que tiene un reordenamiento del gen EWS/ets,
 - 15 d. un tumor que expresa un gen híbrido EWS/ets y
 - e. un tumor que comprende una célula que tiene una anomalía cromosómica t(11;22) (q24;q12).
3. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde dicho método comprende además:
 20
- a. tratar a dicho sujeto con altas dosis de quimioterapia y rescate de células madre hematopoyéticas autólogas,
 - b. tratar a dicho sujeto con radiación, por ejemplo, radiación
- i. que comprende irradiación pulmonar total,
 - 25 ii. en donde dicho sujeto recibe al menos 40 Gy de radiación,
 - iii. en donde dicho sujeto recibe entre 40 y 60 Gy de radiación,
 - iv. en donde dicho sujeto recibe entre 40 y 50 Gy de radiación,
 - v. en donde dicho sujeto recibe entre 55 y 60 Gy de radiación,
 - vi. en donde dicho sujeto recibe no mas de 55,8 Gy de radiación,
 - vii. en donde dicho sujeto recibe entre 45 y 55 Gy de radiación, o
- 30
- c. extirpar quirúrgicamente de dicho sujeto al menos una porción de dicho tumor.
4. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 1, en donde dicha composición se administra en una cantidad que proporciona una dosis de 1 a 20 miligramos de dicho anticuerpo por kilogramo de masa corporal del sujeto (mg/kg).
 35
5. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 1, en donde dicha composición que comprende dicho anticuerpo se administra a dicho sujeto en combinación con un agente quimioterapéutico.
6. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 1, en donde dicha composición que comprende dicho anticuerpo se administra a dicho sujeto en combinación con un inhibidor de CD99.
 40
7. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 1, en donde dicha composición que comprende dicho anticuerpo se administra a dicho sujeto en combinación con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en adriamicina, cytoxan, ifosfamida, vincristina, topotecán, taxotere, ciclofosfamida, etopósido, actinomicina D, doxorubicina, busulfán, melfalán, cisplatino y gemcitabina.
 45
8. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 1, en donde dicha composición que comprende dicho anticuerpo se administra a dicho sujeto en combinación con al menos una combinación de compuestos seleccionados del grupo de combinaciones que consiste en:
 50
- a. adriamicina y cytoxan,
 - b. vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida,
 - c. vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida y doxorubicina,
 - 55 d. vincristina, ifosfamida, doxorubicina y etopósido,
 - e. vincristina, topotecán y ciclofosfamida,
 - f. ifosfamida y etopósido,
 - g. busulfán y melfalán,
 - h. ifosfamida y vincristina y
 - 60 i. topotecán y vincristina.

Figura 1

L1 (SEQ ID NO:1)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
 TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAGTGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
 CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTTCA
 TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
 TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCGATC ACCTTCGGCC AAGGGACACG ACTGGAGATT AAA

L2 (SEQ ID NO:3)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
 TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
 CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTTCA
 TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
 TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCGATC ACCTTCGGCC AAGGGACACG ACTGGAGATT AAA

L3 (SEQ ID NO:5)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
 TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
 CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTTCA
 TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
 TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCACTC ACTTTCGGCG GCGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L4 (SEQ ID NO:7)

GA AATTGTGATG ACGCAGTCTC CACTCTCCCT GCCCGTCACC CCTGGAGAGC CGGCCTCCAT
 CTCCTGCAGG TCTAGTCAGA GCCTCCTGCA TAGTAATGGA TACAACATTT TGGATTGGTA CCTGCAGAAG
 CCAGGGCAGT CTCCACAGCT CCTGATCTAT TTGGGTTCTA ATCGGGCCTC CGGGGTCCCT GACAGTTTCA
 GTGGCAGTGG ATCAGGCACA GATTTTACAC TGAAAATCAG CAGAGTGGAG GCTGAGGATG TTGGGGTTTA
 TTACTGCATG CAAGCTCTAC AAACCTCTCA CACTTTCGGC GGAGGGACCA AGGTGGAGAT CAAA

L5 (SEQ ID NO:9)

GAAA TTGTGCTGAC TCAGTCTCCA CTCTCCCTGC CCGTCACCCC TGGAGAGCCG GCCTCCATCT
 CCTGCAGGTC TAGTCAGAGC CTCCTGCATA GTAATGGATA CAACTATTTG GATTGGTACC TGCAGAAGCC
 AGGGCAGTCT CCACAGCTCC TGATCTATTT GGGTTCTAAT CGGGCCTCCG GGGTCCCTGA CAGGTTTCA
 GGCAGTGGAT CAGGCACAGA TTTTACACTG AAAATCAGCA GAGTGGAGGC TGAGGATGTT GGGGTTTATT
 ACTGCATGCA AGCTTACAA ACCCTCTCA CTTTCGGCCC TGGGACCAA GTGGATATCA AA

L6 (SEQ ID NO:11)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG GCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
 TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
 CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTTCA
 TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
 TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCGCTC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L7 (SEQ ID NO:13)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
 TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
 CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTTCA
 TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
 TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCTCTC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L8 (SEQ ID NO:15)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCTGTC
 AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACCT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
 AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGGCAG
 TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAAG ATGTTGGGGT TTATTACTGT
 ATGCAAGCTC TACAAACCCC CCTCACTTTC GCGGGAGGGA CCAAGGTGGA GATCAA

L9 (SEQ ID NO:17)

GATG TTGTGATGAC TCAGTCTCCA CTCTCCCTGC CCGTCACCCC TGGAGAGCCG GCCTCCATCT
 CCTGCAGGTC TAGTCAGAGC CTCCTGCATA GTAATGGATA CAACTATTTG GATTGGTACC TGCAGAAGCC
 AGGGCAGTCT CCACAGCTCC TGATCTATTT GGGTTCTAAT CGGGCCTCCG GGGTCCCTGA CAGGTTTCA
 GGCAGTGGAT CAGGCACAGA TTTTACACTG AAAATCAGCA GAGTGGAGGC TGAGGATGTT GGGGTTTATT
 ACTGCATGCA AGCTTACAA ACTCCGTTCA CCTTCGGCCA AGGGACACGA CTGGAGATTA AA

L10 (SEQ ID NO:19)

GATGTTGTGA TGACTCAGTC TCCACTCTCC CTGCCCGTCA CCCCTGGAGA GCCGGCCTCC ATCTCTGCA
 GGTCTAGTCA GAGCCTCCTG CATAGTAATG GATACAAC TAATTGGATTG TACCTGCAGA AGCCAGGGCA
 GTCTCCACAG CTCCTGATCT ATTTGGGTTC TAATCGGGCC TCCGGGGTCC CTGACAGGTT CAGTGGCAGT
 GGATCAGGCA CAGATTTTAC ACTGAAAATC AGCAGAGTGG AGGCTGAGGA TGTTGGGGTT TATTACTGCA
 TGCAAGCTCT ACAAACCTCT CTGGCGTTCC GCCAAGGGAC CAAGGTGGAA ATCAAA

L11 (SEQ ID NO:21)

GAAATTGT GCTGACTCAG TCTCCACTCT CCCTGCCCGT CACCCCTGGA GAGCCGGCCT CCATCTCTG
 CAGGTCTAGT CAGAGCCTCC TGCATAGTAA TGATACAAC TATTTGAATT GGTACCTGCA GAAGCCAGGG
 CAGTCTCCAC AGCTCCTGAT CTATTTGGGT TCTAATCGGG CCTCCGGGGT CCCTGACAGG TTCAGTGCCA
 GTGGATCAGG CACAGATTTT AACTGAAAA TCAGCAGAGT GGAGGCTGAG GATGTTGGGG TTTATTACTG
 CATGCAAGCT CTACAAACTC CTATCACCTT CGGCCAAGGG ACACGACTGG AGATTAAT

L12 (SEQ ID NO:23)

AATT TTATGCTGAC TCAGCCCCAC TCTGTGTCGG AGTCTCCGGG GAAGACGGTA ACCATCTCT
 GCACCCGAG CAGTGGCAGC ATTGCCAGCA ACTATGTGCA GTGGTACCAG CAGCGCCCGG GCAGTTCCCC
 CACCACTGTG ATCTATGAGG ATAACCAAAG ACCCTCTGGG GTCCCTGATC GGTTCCTCTGG CTCCATCGAC
 AGCTCCTCCA ACTCTGCCTC CCTCACCATC TCTGGACTGA AGACTGAGGA CGAGGCTGAC TACTACTGTC
 AGTCTTATGA TAGCAGCAAT CAGAGAGTGT TCGCGGGAGG GACCAAGCTG ACCGTCCTA

L13 (SEQ ID NO:25)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCGTCCACC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
 TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
 CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTTCAG
 TGGCAGTGGG TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
 TACTGCATGC AAGCTCTACA AACCCCGCTC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L14 (SEQ ID NO:27)

G ATGTTGTGAT GACTCAGTCT CCACTCTCCC TGCCCGTCAC CCCTGGAGAG CCGGCCTCCA
 TCTCCTGCAG GTCTAGTCAG AGCCTCCTGC ATAGTAATGG ATACAACAT TGGATTGGT ACCTGCAGAA
 GCCAGGGCAG TCTCCACAGC TCCTGATCTA TTTGGGTTCT AATCGGGCCT CCGGGGTCCC TGACAGGTT
 AGTGGCAGTG GATCAGGCAC AGATTTTACA CTGAAAATCA GCAGAGTGGG GGCTGAGGAT GTTGGGGTTT
 ATTACTGCAT GCAAGCTCTA CAAACTCCTC TTACTTTCCG CGGAGGGACC AAGGTGGAGA TCAAA

L15 (SEQ ID NO:29)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCTG
 AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAAC ATTTGGATTG GTACCTGCAA AAGCCAGGGC
 AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTATCGGGC CTCCGGGGT CCTGACAGG TCAGTGGCAG
 TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
 ATGCAAGCTC TACAACTCC GATCACCTTC GGCCAAGGGA CACGACTGGA GATTAAT

L16 (SEQ ID NO:31)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCTG
 AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAAC ATTTGGATTG GTACCTGCAA AAGCCAGGGC
 AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTATCGGGC CTCCGGGGT CCTGACAGG TCAGTGGCAG
 TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
 ATGCAAGGTA CACTGAGGCT TCTGACGTTT CGCCAAGGGA CCAAGGTGGA GATCAAA

L17 (SEQ ID NO:33)

GAAATTG TGATGACGCA GTCTCCACTC TCCCTGCCCG TCACCCCTGG AGAGCCGGCC TCCATCTCT
 GCAGGTCTAG TCAGAGCCTC CTGCATAGTA ATGGATACAA CTATTTGGAT TGGTACCTGC AGAAGCCAGG
 GCAGTCTCCA CAGCTCCTGA TCTATTTGGG TTCTAATCGG GCCTCCGGGG TCCCTGACAG GTTCACTGGC
 AGTGGATCAG GCACAGATTT TACTGAAA ATCAGCAGAG TGGAGGCTGA GGATGTTGGG GTTTATTACT
 GCATGCAAGC TCTACAAACT CCTCTCACTT TCGCGGGAGG GACCAAGGTG GAGATCAAA

L18 (SEQ ID NO:35)

GAC ATCCAGTTGA CCCAGTCTCC ATCTTCCGTG TCTGCGTCTG TCGGAGACAG AGTCACCATC
 ACTTGTCCGG CGAGTCAGGG TATTAGCAGG TGTTAGCCT GGTATCAACA GAAACCAGGG AAAGCCCTTA
 GACTCCTGAT CTATGCTGGG TCCGGTTTAC AAAGTGGGGT CCCATCAAGG TTCAGCGGCA GTGGATCTGG
 GACAGATTTT ACTCTACCA TCAGCAACCT GCAGCCTGAA GATTTTGCAA CTTACTATTG TCAACAGGCT
 AGCAGTTTTC CAATCACCTT CGGCCAAGGG ACACGACTGG AGACTAAA

L19 (SEQ ID NO:37)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
 TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
 CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGTCCCTG ACAGGTTTCTAG
 TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGAGTTTAT
 TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCGTAC ACTTTTGGCC AGGGGACCAA GCTGGAGATC AAA

L20 (SEQ ID NO:39)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
 AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACCT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
 AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTAACAGGT TCAGTGGCAG
 TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
 ATGCAAGCTC TACAAACTCC ATTCACTTTC GGCCCTGGGA CCAAAGTGGA TATCAAA

L21 (SEQ ID NO:41)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
 AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTCAT GGATACAACCT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
 AGTCTCCACA ACTTCTGATC TATTTGGGTT CTTATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGGCAG
 TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
 ATGCAATCTC TAGAAGTTCC GTTCACTTTT GGCCAGGGGA CCAAGCTGGA GATCAAA

L22 (SEQ ID NO:43)

TCT TCTGAGCTGA CTCAGGACCC TGCTGTGTCT GTGGCCTTGG GACAGACAGT CAGGATCACA
 TGCCAAGGAG ACAGCCTCAG AATTTATTAT ACAGGCTGGT ACCAACAGAA GCCAGGACAG GCCCTTGTGC
 TTGTCTCTT TGGTAAGAAC AATCGGCCCT CAGGGATCCC AGACCGATTG TCTGGCTCCC ACTCAGGGAA
 CACAGCTTCC TTGACCATCA CTGGGGCTCA AGCGGAAGAT GAGGCTGACT ATTACTGTAA CTCCCGGGAC
 ATCACTGGTG TCCATCGATT CGGCGGAGGG ACCAAGCTGA CCGTCTTA

L23 (SEQ ID NO:45)

GAA ATTGTGCTGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
 TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
 CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGTCCCTG ACAGGTTTCTAG
 TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGTTTAT
 TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCTCTC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L24 (SEQ ID NO:47)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
 TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
 CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGTCCCTG ACAGGTTTCTAG
 TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGTTTAT
 TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCTAAC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L25 (SEQ ID NO:49)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
 AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACCT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
 AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGGCAG
 TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
 ATGCAAGCTC TACAAACTCC AATCACTTTC GGCCCTGGGA CCAAAGTGGA TATCAAA

L26 (SEQ ID NO:51)

GATGTTGT GATGACTCAG TCTCCACTCT CCCTGCCCGT CACCCCTGGA GAGCCGGCCT CCATCTCCTG
 CAGGTCTAGT CAGAGCCTCC TGCATAGTAA TGGATACACC TATTTGGATT GGTACCTGCA GAAGCCAGGG
 CAGTCTCCAC AACTCCTGAT CTATTTGGGT TCTAATCGGG CCTCCGGGGT CCTGACAGG TTCAGCGGCA
 GTGGATCAGG CACAGATTTT AACTGAAAA TCAGCAGAGT GGAGCCTGAG GATGTTGGGG TCTATTACTG
 CATGCAAGCT CTAGAAATGC CCCTCACTTT CGGCGGAGGG ACCAAGGTGG AGATCAAA

L27 (SEQ ID NO:53)

GAC ATCCAGTTGA CCCAGTCTCC ATCCTTCTCTG TCTGCATCTG TAGGAGACAG AGTCACCATC
 ACTTGCCGGG CCAGTCAGGG CATTAGCAGT TATTTAGCCT GGTATCAGCA AAAACCAGGG AAAGCCCTTA
 AGCTCCTGAT CTATGCTGCA TCCACTTTCG AAAGTGGGGT CCCATCAAGG TTCAGCGGCA GTGGATCTGG
 GACAGAATTC ACTCTCACAA TCAGCAGCCT GCAGCCTGAA GATTTTGCAA CTTATTACTG TCAACAGCTT
 AATAGTTACC CCCTCACTTT CGGCGGAGGG ACCAAGGTGG AGATCAAA

L28 (SEQ ID NO:55)

TC CTATGTGCTG ACTCAGCCAC CCTCAGTGTG CGTGTCCCCA GGACAGACAG CCAGCATCAC
 CTGCTCTGGA GATAAATTGG GGGATAAATA TGTTGGCTGG TATCAGCAA AGGCAGGCCA AGCCCCGTGT
 TTGGTCATCT ATCAAGACAA CAAGCGACCC TCAGGGATCC CTGAGCGATT CTCTGGCTCC AACTCTGGGA
 ACACAGCCAG TCTGACCATC AGCGGGACCC AGGCTATGGA TGAGGCTGAC TATTACTGTC AGGCGTGGGA
 CAGCGGCACG GTGTTCCGGC GAGGGACCAA GCTGACCGTC CTA

L29 (SEQ ID NO:57)

GATG TTGTGATGAC TCAGTCTCCA CTCTCCCTGC CCGTCACCCC TGGAGAGCCG GCCTCCATCT
 CCTGCAGGTC TAGTCAGAGC CTCCTGCATA GTAATGGATA CAACTATTTG GATTGGTACC TGCAGAAGCC
 AGGGCAGTCT CCACAGCTCC TGATCTATTT GGGTTCTAAT CGGGCCTCCG GGGTCCCTGA CAGGTTTCACT
 GGCAGTGGAT CAGGCACAGA TTTTACACTG AAAATCAGCA GAGTGGAGGC TGAGGATGTT GGGGTTTATT
 ACTGCATGCA AGCTCTACAA ACCCCCCTCA CTTTCGGCGG AGGGACCAAG GTGGAGATCA AA

L30 (SEQ ID NO:59)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
 AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACCT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
 TGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGGCAG
 TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
 ATGGAAGCTC TACAACTCC ATTCACTTTC GGCCCTGGGA CCAAGGTGGA AATCAAA

L31 (SEQ ID NO:61)

GACATC CAGTTGACCC AGTCTCCATC CTCCCTGTCT GCGTCTGTGG GAGACAGAGT CACCATCACT
 TGCCGGTCAA GTCAAGGCAT TGGTTACTTC TTAAATTGGT ATCAGCAGGA ACCAGGGAAA GCCCCAAAGA
 TCCTGATCTC TGCTGCATCC ACTTTGCAA GTGGGGTCCC ATCAAGGTTT AGTGGCAGTG GATCTGGGAC
 AGATTTTACA CTCTCCATCA ACAATCTGCA ACCCGCAGAT TTTGCGACAT ACTACTGTCA ACAGAGTCAC
 AGTCCCCGT AACTTTTCGG CCAGGGGACC AAGGTGGAGA TCAA

L32 (SEQ ID NO:63)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCGTCACCCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
 TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
 CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTTCA
 TGGCAGTGGG TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
 TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCGCTC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L33 (SEQ ID NO:65)

GAAATTGTG CTGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
 AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACCT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
 AGTCTCCACA GCTCCTGATG TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGAGAGGT TCAGTGGCAG
 TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
 ATGCAAATC TACAACTCC TCTCAGTTTT GGCCAGGGGA CCAAGCTGGA GATCAAA

L34 (SEQ ID NO:67)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
 AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACCT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
 AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CTGACAGGT TCAGTGGCAG
 TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
 ATGCAAGCTC TACAACTCC GCTCACTTTC GGCGGAGGGA CCAAGGTGGA GATCAAA

L35 (SEQ ID NO:69)

AATTTTATG CTGACTCAGC CCCACTCTGT GTCGGCGTCT CCGGGGAAGA CGGTTACCAT CTCCTGCACC
 CGCAGCAGTG GCGACATTGA CAACAACCTAT GTGAGTGGT ACCAGCAGCG CCCGGGCAAT TCCCCACCA
 ATGTGATTTA TGAGGATAAC CGAAGACCCT CTGGGGTCCC GGATCGCTTC TCTGGTCCA TCGACAGCTC
 CTCCAACCT CTGCTCCCTCA CCATCTCTGG ACTGCAGCCT GAGGACGAGG CTGACTACTA TTGTCAGTCT
 TATCAAAGCG ACAATTGGGT GTTCGGCGGA GGGACCAAGG TGACCGTCT A

L36 (SEQ ID NO:71)

AATTTTATG CTGACTCAGC CCCACTCTGT GTCGGAGTCT CCGGGGAAGA CGGTAACCAT CTCCTGCACC
 CGCAGCAGTG GCAGCATTGC CAGCAACTAT GTGAGTGGT ACCAGCAGCG CCCGGGCAAT TCCCCACCA
 CTGTGATCTA TGAGGATAAC CAAAGACCCT CTGGGGTCCC TGATCGATTCT TCTGGTCCA TCGACAGCTC
 CTCCAACCT CTGCTCCCTCA CCATCTCTGG ACTGAAGACT GAGGACGAGG CTGACTACTA CTGTGAGTCT
 TATGATAGCA GCAATGTGGT GTTCGGCGGA GGGACCAAGG TGACCGTCT A

L37 (SEQ ID NO:73)

GATGTTGTGA TGACTCAGTC TCCACTCTCC CTGCCCCTCA CCCCTGGGGA GCCGGCCTCC ATCTCCTGCA
 GGTCTAGTCA GAGCCTCCTG CATAGTAATG GATACAAC TAATGGATTGG TACCTGCAGA AGCCAGGGCA
 GTCTCCACAG CTCCTGATCT ATTTGGGTTT TAACCGGGAC TCTGGGGTCC CAGACAGATT CAGCGGCAGT
 GGGTCAGGCA CTGATTTTCC ACTGAAAATC AGCAGGGTGG AGGCTGAGGA TGTGGGGGTT TATTACTGCA
 TGCAAGGTAC AACTGGCCG TACTTTTGG GCCAGGGGAC CAGGCTGGAG ATCAAA

L38 (SEQ ID NO:75)

GATGTTGT GATGACTCAG TCTCCACTCT CCCTGCCCCT CACCCCTGGA GAGTCGGCCT CCATCTCCTG
 CAGGTCTAGT CAGAGCCTCC TGCATAGTAA TGATACAAC TTTTGGATT TGGATTGGTA CCTGCAGAG
 CAGTCTCCAC AGTCCTGAT CTATTTGGGT TCTAATCGGG CCTCCGGGGT CCCTGACAGG TTCAGTGGCA
 GTGGATCAGG CACAGATTTT AACTGAAAA TCAGCAGAGT GGAGGCTGAG GATGTTGGGG TTTATTACTG
 CATGCAAGCT CTACAAACTC CTCTCACTTT CGGCGGAGGG ACCAAGGTGG AGATCAAA

L39 (SEQ ID NO:77)

GA TGTTGTGATG ACTCAGTCTC CACTCTCCCT GCCCGTCACC CCTGGAGAGC CGGCCTCCAT
 CTCCTGCGAG TCTAGTCAGA GCCTCCTGCA TAGTAATGGA TACAAC TATT TGGATTGGTA CCTGCAGAG
 CCAGGGCAGT CTCACAGCT CCTGATCTAT TTGGGTTCTA ATCGGGCCTC CGGGGTCCCT GACAGGTTCA
 GTGGCAGTGG ATCAGGCACA GATTTTACAC TGAAAATCAG CAGAGTGGAG GCTGAGGATG TTGGGGTTTA
 TTACTGCATG CAAGCTCTAC AAACCCCT CACTTTCGGC GGAGGGACCA AGGTGGAGAT CAAA

L40 (SEQ ID NO:79)

GAAACGAC ACTCAGCAG TCTCCAGCCA CCCTGTCTTT GTCTCCAGGG CAAAGAGCCA CCCTCTCCTG
 CAGGGCCAGT CAGAGTGTCT ACAACTACTT AGCCTGGTAC CAACAGAAGC CTGGCCAGGC TCCAGGCTC
 CTCATCTATG ATGCATCCAG AAGGGCAACT GGCATCCAG CCAGGTTTCCAG TGGCAGTGGG TCTGGGACAG
 ACTTCACTCT CACCATCAGC AGCCTAGAGC CTGAAGATTT TGCAGTTTAT TACTGTCTCAGC AGCGTAACAA
 CTGGCCGCTC ACTTTCGGTG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L41 (SEQ ID NO:81)

GACAT CCAGTTGACC CAGTCTCCAT CCTCCCTGTC TGCTTCTGTT GGAGACAGCG TCACCATCTC
 TTGCCGGGCA AGTCAGAGTC CTGGCATCTT TTTAAATTGG TATCAGCAGA TACCAGGGAA AGCCCCATAA
 CTCCTGATCT ACCTACATC CACTCTGGAA AGTGGGGTCC CCCCAGGTT CACCGGCAGT GGATCTGGGA
 CAGATTTTCC TCTACCATC AGCAGTCTGC AACCTGAGGA CTTTGCAACT TACTACTGTC AACAGAGTAA
 CAGTGTTCGG CTCACTTTCC GCGGCGGGAC CAAGGTGGAG ATCAAA

L42 (SEQ ID NO:83)

GATGT TGTGATGACT CAGTCTCCAC TCTCCCTGCC CGTCACCCCT GGAGAGCCGG CCTCCATCTC
 CTGCAGTCT AGTCAGAGCC TCCTGCATAG TAATGGATAC AACTATTTGG ATTGGTACCT GCAGAAGCCA
 GGGCAGTCTC CACAGCTCCT GATCTATTTG GGTCTAATC GGGCCTCCGG GGTCCCTGAC AGGTTTCAAGT
 GCAGTGGATC AGGCACAGAT TTTACACTAA AAATCAGCAG AGTGGAGGCT GAGGATGTTG GGGTTTATTA
 CTGCATGCAA GCTCTACAAA CTCTCTAAC CTTCGGCCAA GGGACACGAC TGGAGATTAA A

L43 (SEQ ID NO:85)

GAAATT GTGATGACGC AGTCTCCAGC CACCCTGTCT GTGTCTCCAG GGGAAAGAGC CACCTTCTCC
 TGTAGGGCCA GTCAGAGTGT TGGCAGCAAC TTAGCCTGGT ACCAGCAGAA ACCTGGCCAG GCTCCAGGC
 TCCTCATCTA TGATGCATCC AACAGGGCCA CTGGCATCCC AGCCAGGTTT AGTGGCAGTG GGTCTGGGAC
 AGACTTCACT CTCACCATCA GCAGACTGGA GCCTGAAGAT TTTGAGTGT ATTACTGTCA GCAGCGTAGC
 AACTGGCCCC TCACTTTCCG CGGAGGGACC AAGGTGGAGA TCAAA

L44 (SEQ ID NO:87)

GATGT TGTGATGACT CAGTCTCCAC TCTCCCTGCC CGTCACCCCT GGAGAGCCGG CCTCCATCTC
 CTGCAGTCT AGTCAGAGCC TCCTGCATAG TAATGGATAC AACTATTTGG ATTGGTACCT GCAGAAGCCA
 GGGCAGTCTC CACAGCTCCT GATCTATTTG GGTCTAATC GGGCCTCCGG GGTCCCTGAC AGGTTTCAAGT
 GCAGTGGATC AGGCACAGAT TTTACACTGA AAATCAGCAG AGTGGAGGCT GAGGATGTTG GGGTTTATTA
 CTGCATGCAA GCTCTACAAA CTCCGCTCAC TTTCGGCGGA GGGACCAAGG TGGAGATCAA A

L45 (SEQ ID NO:89)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
 TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
 CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTACT TGGGTTCTAC TCGGGCCTCC GCGTCCCTG ACAGGTTTCAAG
 TGGCAGTGGG TCAGGCACAG ATTTTACTACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
 TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCTTAC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L46 (SEQ ID NO:91)

GATGT TGTGATGACT CAGTCTCCAC TCTCCCTGCC CGTCACCCCT GGAGAGCCGG CCTCCATCTC
 CTGCAGGTCT AGTCAGAGCC TCCTGCATAC TAATGGATAC AACTATTTGG ATTTGGTACCT GCAGAAGCCA
 GGGCAGTCTC CACAGCTCCT GATCTATTTG GGTCTAATC GGGCCTCCGG GGTCCCTGAC AGGTTTCACTG
 GCAGTGGATC AGGCACAGAT TTTACTACTGA AAATCAGCAG AGTGGAGGCT GAGGATGTTG GGGTTTATTA
 CTGCATGCAA GCTCTACAAA CTCCCCTCAC TTTCGGCGGA GGGACCAAGG TGGAGATCAA A

L47 (SEQ ID NO:93)

GATGT TGTGATGACT CAGTCTCCAC TCTCCCTGCC CGTCACCCCT GGAGAGCCGG CCTCCATCTC
 CTGCAGGTCT AGTCAGAGCC TCCTGCATAC TAATGGATAC AACTATTTGG ATTTGGTACCT GCAGAAGCCA
 GGGCAGTCTC CACGGCTCCT GATCTATTTG GGTCTAATC GGGCCTCCGG GGTCCCTGAC AGGTTTCACTG
 GCAGTGGATC AGGCACAGAT TTTACTACTGA AAATCAGCAG AGTGGAGGCT GAGGATGTTG GGGTTTATTA
 CTGTATGCAA GGTCTACAAA CTCCCCTCAC TTTCGGCGGA GGGACCAAGG TGGAGATCAA A

L48 (SEQ ID NO:95)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CTTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
 AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACCT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
 AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGGCAG
 TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGGGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGCT TTATTATTGC
 ATGCAAGCTA CACACTGGCC GTACACTTTT GGCCAGGGGA CCAAGCTGGA GATCAA

L49 (SEQ ID NO:97)

AATTTTA TGCTGACTCA GCCCCACTCT GTGTGCGAGT CTCCGGGGAA GACGGTAAGC ATCTCCTGCA
 CCCGCAACAG TGGCAGCATT GCCAGCAACT TTGTGCAGTG GTACCAGCAG CGCCCGGGCA GTGCCCCAC
 CATTGTAATC TATGAGGATA ACCAAAGACC CTCTGCGGTC CCTACTCGGT TCTCTGGCTC CATCGACAGG
 TCCCTCAACT CTGCCTCCCT CACCATCTCT GGACTGACGA CTGAGGACGA GGCTGACTAC TACTGTCACT
 CTTATGATAG CGCCAATGTC ATTTTCGGCG GGGGGACCAA GCTGACCGTC CTA

L50 (SEQ ID NO:99)

GAAACG ACACTCACGC AGTCTCCAGG CACCCTGTCT TTGTCTCCAG GGGAGAGAGC CACCCTCTCC
 TGCAGGGCCA GTCAGACTAT CAGCAGCAGC CACTTAGCCT GGTACCAGCA GAAACCTGGC CAGTCTCCCA
 GGCTCCTCAT CTATGGTGC GGGTACAGGG CCACCGGCAT TCCAGACAGG TTCAGTGGCA GTGGGTCTGG
 CACAGACTTC ACTCTACCA TCAGCAGACT GGAGCCTGAA GATTTTGCAG TGTATTACTG TCAGCACTAT
 GGTAGTTCAC TCCGGACGTT CGGCCAAGGG ACCAAGGTGG AAATCAA

L51 (SEQ ID NO:101)

AATTTT ATGCTGACTC AGCCCCACTC TGTGTGCGAG TCTCCGGGGA AGACGGTAAC CATCTCCTGC
 ACCGGCAGCG GTGGCAACAT TGCCAGCAAT TATGTGCAGT GGTACCAGCA GCGCCCGGGC AGGGCCCCCA
 CCACTGTGAT CTATGAGGAT AATCGAAGAC CCTCTGGGGT CCCTGATCGG TTCTCTGGCT CCATCGACAG
 CTCTCCAAAC TCTGCCTCCC TCACCATCTC TGGACTGAAG ACTGAAGACG AGGCTGACTA CTACTGTCACT
 TCTTATGATC CCTACAATCG AGTGTTCGGC GGAGGGACCA AGCTGACCGT CCTA

L51 (SEQ ID NO:103)

GAAA TTGTGATGAC GCAGTCTCCA CTCTCCCTGC CCGTCACCCC TGGAGAGCCG GCCTCCATCT
 CCTGCAGGTC TAGTCAGAGC CTCCTGCATA CTAATGGATA CGACTATTTG GATTGGTACC TGCAGAAGCC
 AGGGCAGTCT CCACAGCTTC TGATCTATTT GGGTTCTACT CGGGCCTCCG GGGTCCCTGA CAGGTTCACT
 GGCAGTGGAT CGGGCACAGA TTTTACTACTG AAAATCAGCA GAGTGGAGGC TGAGGATGTT GGGGTTTATT
 ACTGCATGCA AGCTTTTCAA ACTCCGCTCA CTTTCGGCGG AGGGACCAAG ATGGAGATCA AA

H1 (SEQ ID NO:105)

GAGGTGCAGC TGGTGGAGAC CGGCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
 TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCAGGGA AGGGGCTGGA
 GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
 TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTCTCTC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCCGGGAC ACGGCCGTGT
 ATTACTGTGC GAGATTTAAT TACTATGATA GTAGTGTCTG GGGCCAGGGA ACCCTGGTCA CCGTCTCAAG
 C

H2 (SEQ ID NO:107)

GAGGTGCAGC TGGTGGAGAC CGGCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
 TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCAGGGA AGGGGCTGGA
 GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
 TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTCTCTC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCCGGGAC ACGGCCGTGT
 ATTACTGTGC GAGAGGGGTT GAGCAGATTG ACTACTGGGG CCAGGGAACC CTGTCAACC TCTCAAGC

H3 (SEQ ID NO:109)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
 TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCAGGGA AGGGGCTGGA
 GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA

TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC TGCCCGGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAAAAATTTA GCAGCAGGGG CGGTTGCCTA CTGGGGCCAG GGCACCCTGG TCACCGTCTC
AAGC

H4 (SEQ ID NO:111)

CAGGTGCAG CTACAGCAGT GGGGCGCAGG ACTGTTGAAG CCTTCGGAGA CCCTGTCCCT CACCTGCGCT
GTCTCTGGTG GGTCCCTCAG TGGTACTACT TGAGCTGGA TCCGTCAGCC CCCAGGGAAG GGGCTGGAGT
GGATTGGGGA AATCAATCAT AGTGGGAAGTA CCAACTACAA CCGGTCCCTC AAGAGTCGAG TCACCATATC
AGTAGACACG TCCAAGAACC AGTTCTCCCT GAAGCTGAGC TCTGTGACCG CCGCGGACAC GGCTGTGTAT
TACTGTGCGA GACTTTCATA TGGTTCGGGC GTTGACTACT GGGGCCAGGG CACCCTGGTC ACCGTCTCAA
GC

H5 (SEQ ID NO:113)

C AGCTGCAGCT GCAGGAGTCG GGCCAGGAC TGGTGAAGCC TTCACAGACC CTGTCCCTCA
CCTGCACTGT CTCTGGTGGC TCCATCAGCA GTAGTAAGTGT GTGGAGTTGG GTCCGCCAGC CCCAGGGAA
GGGGCTGGAG TGGATTGGGG AAATCTATCA TAGTGGGAGC ACCAACTACA ACCCGTCCCT CAAGAGTCGA
GTCACCATAT CAGTAGACAA GTCCAAGAAC CAGTTCTCCC TGAAGCTGAG CTCTGTGACC GCCCGGACA
CGCCCGTGTA TTAGTGTGCG AGGTATAGCA GCAGCCGCAA TGATGCTTTT GATATCTGGG GCCAAGGGAC
AATGGTCACC GTCTCAAGC

H6 (SEQ ID NO:115)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCCGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCCGGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGAGATGGG CAGCTGGATG CTTTGTGATAT CTGGGGCCAA GGGACAATGG TCACCGTCTC
AAGC

H7 (SEQ ID NO:117)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCCGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCCGGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGATTTTGG GACTACTACG GTATGGACGT CTGGGGCCAA GGGACCACGG TCACCGTCTC
AAGC

H8 (SEQ ID NO:119)

CAGGTG CAGCTACAGC AGTGGGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGG GTTGGGTCCG CCAGCCCCA GGAAGGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAG CTACAACCCG TCCCTCGAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCCG AGACACGGCC
GTGTATTACT GTGCGAGAGA TCGGTACTAC GGTATGGACG TCTGGGGCCA AGGGACCACG GTCACCGTCT
CAAGC

H9 (SEQ ID NO:121)

G AGGTGCAGCT GGTGAGTCT GGCCAGGAC TGGTGAAGCC TTCGGGGACC CTGTCCCTCA
CCTGCGCTGT CTCTGGTGGC TCCATCAGCA GTAGTAAGTGT GTGGAGTTGG GTCCGCCAGC CCCAGGGAA
GGGGCTGGAG TGGATTGGGT ACATCTATTA TAGTGGGAGC ACCTACTACA ACCCGTCCCT CAAGAGTCGA
GTCACCATGT CAGTAGACAC GTCCAAGAAC CAGTTCTCCC TGAAGCTGAG CTCTGTGACC GCCCGAGACA
CGCCCGTGTA TTAGTGTGCG AGATGGAGCT ACTTGGATGC TTTTGTATAT TGGGGCCAAG GGACAATGGT
CACCGTCTCA AGC

H10 (SEQ ID NO:123)

GAGGTGC AGCTGGTGGG GTCTGGCCCA GACTGGTGA AGCCTTCGGG GACCCTGTCC CTACCTGCG
CTGTCTCTGG TGGCTCCATC AGCAGTAGTA ACTGGTGGAG TTGGGTCCGC CAGCCCCAG GGAAGGGGCT
GGAGTGGATT GGGGAAATCT ATCATAGTGG GAGCACCAGC TACAACCCGT CCCCAAGAG TCGAGTCACC
ATATCAGTAG ACAAGTCCAA GAACCAGTTC TCCTGGAAGC TGAGCTCTGT GACCCTGCG GACACGGCCG
TGTATTACTG TGCGAGAGAT TACGATATTT TCGGTATGGA CGTCTGGGGC CAAGGGACCA CGGTACCGT
CTCAAGC

H11 (SEQ ID NO:125)

CAGCT GCAGCTGCAG GAGTCGGGCC CAGGACTGGT GAAGCCTTCG GGGACCCTGT CCTCACCTG
CGTGTCTCT GGTGGCTCCA TCAGCAGTAG TAACTGGTGG AGTTGGGTCC GCCAGCCCC AGGGAAGGGG
CTGGAGTGGG TTGGGGAAAT CTATCATAGT GGGAGCACC ACTACAACC GTCCCTCAAG AGTCGAGTCA
CCATATCAGT AGACAAGTCC AAGAACCAGT CCTCCCTGAA GCTGAGCTCT GTGACCCTG CCGACACGGC

CGTGTATTAC TGTGCGAGAG CCAACAGAGA TGATGCTTTT GATATCTGGG GCCAAGGGAC AATGGTCACC
GTCTCAAGC

H12 (SEQ ID NO:127)

GAGGTGC AGCTGGTGGA GTCTGGGGGA GGCTTGGTAC AGCCGGGGGG GTCCCTGAGA CTCTCCTGTG
CAGCCTCTGG ATTCACCTTT AGCAGCTATG CCATGAGCTG GGTCCGCCAG GCTCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGGTCTCA GCTATTAGTG GTAGTGGTGG TAGCACATAC TACGCAGACT CCGTGAAGGG CCGGTTCCACC
ATCTCCAGAG ACAATTCCAA GAACACGCTG TATCTGCAAA TGAACAGTCT GAGCGCCGAC GACACGGCCG
TATATTTCTG TGCCTCGGGT GGCTGGTACG GGGACTACTT TGACTACTGG GGCCAGGGAA CCCTGGTCAC
CGTCTCAAGC

H13 (SEQ ID NO:129)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC CGGCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCCGAGAC CCTGTCCCTC ACCTGCACTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGAGAAGGG AACCGAACGG TGACTAGTGC TTTTGATATC TGGGGCCAAG GGACAATGGT
CACCGTCTCA AGC

H14 (SEQ ID NO:131)

CAGGTGCA GCTGCAGGAG TCCGGCCCAG GACTGGTGAA GCCTTCGGGG ACCCTGTCCC TCACCTGCGC
TGCTCTGGT GGCTCCATCA GCAGTAGTAA CTGGTGGAGT TGGGTCCGCC AGCCCCAGG GAAGGGGCTG
GAGTGGATG GGGAAATCTA TCATAGTGGG AGCACCAACT ACAACCCGTC CCTCAAGAGT CGAGTACCA
TATCAGTAGA CAAGTCCAAG AACCCAGTTCT CCCTGAAGCT GAGCTCTGTG ACCGCTGCGG ACACGGCCGT
GTACTACTGT GCGAGAGGGC TGGGGGATAG TAGTGGTTAT ATCCTTTGGG GCCAAGGGAC AATGGTCACC
GTCTCAAGC

H15 (SEQ ID NO:133)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCCGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCA GGGAAAGGGG
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCTGC GGACACGGCC
GTGTACTACT GTCCGAGAGG GCTGGGGGAT AGTAGTGGT ATATCCTTTG GGGCCAAGGG ACAATGGTCA
CCGTCTCAAG C

H16 (SEQ ID NO:135)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCCGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCA GGGAAAGGGG
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCTGC GGACACGGCC
GTGTATTACT GTCCGAGATG GACCGGGCGT ACTGATGCTT TTGATATCTG GGGCCAAGGG ACAATGGTCA
CCGTCTCAAG C

H17 (SEQ ID NO:137)

CAGG TGCAGCTGCA GGAGTCCGGC CCAGGACTGG TGAAGCCTTC GGGGACCCTG TCCCTCACCT
GCGCTGTCTC TGGTGGCTCC ATCAGCAGTA GTAAGTGGTG GAGTTGGGTC CGCCAGCCCC CAGGGAAGGG
GCTGGAGTGG ATTGGGGAAA TCTATCATAG TGGGAGCACC AACTACAACC CGTCCCTCAA GAGTCCGAGTC
ACCATATCAG TAGACAAGTC CAAGAACCAG TTCTCCCTGA AGCTGAGCTC TGTGACCGCC GCGGACACGG
CCGTGTATTA CTGTGCGAGA CAAGGGGCGT TAGATGCTTT TGATATCTGG GGCCAAGGGA CCACGGTCAC
CGTCTCAAGC

H18 (SEQ ID NO:139)

GCAGCTGGTG GAGTCCGGGG GAGGCGTGGT CCGACCTGGG GGGTCCCTGA GACTCTCCTG TGCAGCGTCT
GGATTACCT TTAGCAGCTA TGCCATGAGC TGGGTCCGCC AGGCTCCAGG GAAGGGGCTG GAGTGGGTCT
CAACTATTAG TGGTAGTGGT GGTAGCACAT ACTACGCAGA CTCCGTGAAG GGCCGGTTCA CCATCTCCAG
AGACAATTCC AAGAACACGC TGTATCTGCA GATGAACAGC CTGAGAGCCG AGGACACGGC CGTATATTAC
TGTCCGAAAG AGCGTGGCAG TGGCTGGTCC TTAGACAATA TGGACGTCTG GGGCCAAGGG ACCACGGTCA
CCGTCTCAAG C

H19 (SEQ ID NO:141)

CAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCTGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGAGATAGC AGTGGGTTCT ACGGTATGGA CGTCTGGGGC CAAGGGACCA CCGTCACCGT
CTCAAGC

ES 2 707 551 T3

H20 (SEQ ID NO:143)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCGGGCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
 GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGGAAGGGGC
 TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
 CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACTGCCGC GGACACGGCC
 GTGTATTACT GTGCGAGAAG CAGCAGCTGG TACTGGAATG CTTTGTATAT CTGGGGCCAA GGGACAATGG
 TCACCGTCTC AAGC

H21 (SEQ ID NO:145)

CAGGTG CAGCTACAGC AGTGGGGCCC AGCACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
 TCTGTCTCTG GTGTCTCCAT CACCAGTAAT ATCTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGTCCCCA GGGGAAGGGGC
 TGGAGTGGAT TGGGGAAGTC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
 CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCCGC GGACACGGCT
 GTGTATTACT GTGCGGGGTA CCGTAGCTTC GGGGAGTCCT ACTGGGGCCA GGAACCCTG GTCACCGTCT
 CAAGC

H22 (SEQ ID NO:147)

CAGGTGCA GCTACAGCAG TGGGGCGCAG GGCTGTTGAA GCCTTCGGAG ACCCTGTCTC TCACCTGCGT
 TGTCTATGGT GGGTCCTTCA GCGATTCTA CTGGAGCTGG ATCCGCCAGC CCCCAGGGAA GGGGCCAGAG
 TGGATTGGGG AAGTCAATCC TAGAGGAAGC ACCAACTACA ACCCGTCCCT CAAGAGTCGA GCCACCATAT
 CACTAGACAC GTCCAAGAAC CAGTTCTCCC TGAAGCTGAG TTCTGTGACC GCCGCGGACA CGGCTGTGTA
 TTTCTGTGCG AGAGGTCCTC GGCCCGGGAG AGATGGCTAC AATTACTTTG ACAACTGGGG CCAGGGCACC
 CTGGTCACCG TCTCAAGC

H23 (SEQ ID NO:149)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGAGAC CCTGTCCCTC ACCTGCACTG
 TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GTTCCGCCAG CCCCAGGGA AGGGGCTGGA
 GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
 TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
 ATTACTGTGC GAGAGGTATA GCAGCAGCTG GTCAAGGTGA CTACTGGGGC CAGGGAACCC TGGTCACCGT
 CTCAAGC

H24 (SEQ ID NO:151)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGAGAC CCTGTCCCTC ACCTGCACTG
 TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAGTT ACTACTGGGG CTGGATCCGC CAGCCCCCAG GGAAGGGGCT
 GGAGTGGATT GGGAGTATCT ATTATAGTGG GAGCACCTAC TACAACCCGT CCCTCAAGAG TCGAGTCACC
 ATATCCGTAG ACACGTCCAA GAACCAGTTC TCCCTGAAGC TGAGCTCTGT GACCGCCGCG GACACGGCCG
 TGTATTACTG TGCGAGAGAT GGGGGATACT ACTACTACGG TATGGACGTC TGGGGCCAAG GGACCACGGT
 CACCGTCTCA AGC

H25 (SEQ ID NO:153)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCGGGCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
 GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGGAAGGGGC
 TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
 CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCCGC GGACACGGCC
 GTGTATTACT GTGCGAGTAG TGGTTATGAT GCTTTTGATA TCTGGGGCCA AGGGACCACG GTCACCGTCT
 CAAGC

H26 (SEQ ID NO:155)

CAGGT GCAGCTGCAG GAGTCGGGCC CAGGACTGGT GAAGCCTTCG GGGACCCTGT CCCTCACCTG
 CGCTGTCTCT GGTGGCTCCA TCAGCAGTAG TAATTGGTGG AGTTGGGTCC GCCAGCCCCC AGGGAAGGGG
 CTGGAGTGGG TGGGGAAAT CTATCATAGT GGGAGACCA ACTACAACCC GTCCCTCAAG AGTCGAGTCA
 CCATATCAGT AGACAAGTCC AAGAACCAGT TCTCCCTGAA GCTGAGCTCT GTGACCGCCG CGGACACGGC
 CGTGTATTAC TGTGCACGAT ACAGCTATGG AACGGTAGGA ATTGACTACT GGGGCCAGGG AACCTGGTC
 ACCGTCTCAA GC

H27 (SEQ ID NO:157)

GAGGT GCAGCTGGTG CAGTCTGGGG GAGGCGTGGT CCAGCCTGGG ACGTCCCTGA GACTCTCCTG
 TGCAGCCTCT GGATTCAGCT TCAGAAGTCA TGGCATGCAC TGGGTCCGCC AGGCTCCAGG CAAGGGGCTG
 GAGTGGGTGG CAGTTATATC ATATGATGGA AGTAATAAAT ACTATGCAGA CTCCGTGAAG GGCCGATTCA
 CCATCTCCAG AGACAATTCC AAGAACACGC TGTATCTGCA AATGAACAGC CTGAGAGCTG AGGACACGGC
 TGTGTATTAC TGTGCGACTA TAGGGCCGGG GGGATTTGAC TACTGGGGCC AGGGCACCTT GGTACCGTCT
 TCAAGC

H28 (SEQ ID NO:159)

CAG GTGCAGCTGC AGGAGTCCGG CCCAGGACTG GTGAAGCCTT CGGAGACCCT GTCCCTCACC
 TGCAGTGTCT CTGGTGGCTC CATTAGAAAT TACTACTGGA GTTGGATCCG GCAGCCCCCA GGGAAAGGGAC
 TGGAGTGGAT TGGGTATATT TCTGACAGTG GGAATACCAA CTACAATCCC TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
 CATATCAGTA GACACGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTAAAG CTGACCTCTG TGACCGCCAC AGACACGGCT
 GCGTATTTCT GTGCGAGACA TCGAAGCAGC TGGGCATGGT ACTTCGATCT CTGGGGCCGT GGCACCCTGG
 TCACCGTCTC AAGC

H29 (SEQ ID NO:161)

C AGGTGCAGCT GCAGGAGTCG GGCCAGGAC TGGTGAAGCC TTCGGAGACC CTGTCCCTCA
 CCTGCGCTGT CTCTGGTGGC TCCATCAGCA GTAGTAAGT GTGGAGTTGG GTCCGCCAGC CCCCAGGGAA
 GGGGCTGGAG TGGATTGGGG AAATCTATCA TAGTGGGAGC ACCAACTACA ACCCGTCCCT CAAGAGTCCA
 GTCACCATAT CAGTAGACAA GTCCAAGAAC CAGTTCTCCC TGAAGCTGAG CTCTGTGACC GCCGCGGACA
 CGGCCGTGTA TTAGTGTGCG AGAGTGGGCA GTGGCTGGTA CGTTGACTAC TGGGGCCAGG GAACCTGGT
 CACCGTCTCA AGC

H30 (SEQ ID NO:163)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCCGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
 GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGG GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAAGGGC
 TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
 CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCCGC GGACACGGCC
 GTGTATTACT GTGCGAGAGT TTCTGGCTAC TACTACTACG GTATGGACGT CTGGGGCCAA GGGACCACGG
 TCACCGTCTC AAGC

H31 (SEQ ID NO:165)

GAGGTCCA GCTGGTACAG TCTGGGGGAG GCGTGGTCCA GCCTGGGAGG TCCCTGAGAC TCTCCTGTGC
 AGCCTCTGGA TTCACCTTCA GTAGCTATGG CATGCACTGG GTCCGCCAGG CTCCAGGCAA GGGGCTGGAG
 TGGGTGGCAG TTATATCATA TGATGGAAGT AATAAATACT ATGCAGACTC CGTGAAGGGC CGATTACCA
 TCTCCAGAGA CAATTCCAAG AACACGCTGT ATCTGCAAAT GAACAGCCTG AGAGCTGAGG ACACGGCTGT
 GTATTACTGT GCGAAAGCGT ATAGCAGTGG CTGTACGAC TACTACGGTA TGGACGTCTG GGGCCAAGGG
 ACCACGGTCA CCGTCTCAAG C

H32 (SEQ ID NO:167)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCCGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
 TCTCTGGTGG TCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCAGGGA AGGGGCTGGA
 GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
 TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
 ATTACTGTGC GAGAGCCAGC GTTGATGCTT TTGATATCTG GGGCCAAGGG ACAATGGTCA CCGTCTCAAG
 C

H33 (SEQ ID NO:169)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCCGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
 GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGG GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAAGGGC
 TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
 CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCTGC GGACACGGCC
 GTGTACTACT GTGCGAGAGG GCTGGGGGAT AGTAGTGGTT ATATCCTTTG GGGCCAAGGG ACAATGGTCA
 CCGTCTCAAG C

H34 (SEQ ID NO:171)

CAGGTA CAGCTGCAGC AGTCAGGCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
 GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGG GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAAGGGC
 TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
 CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACTCCCGA GGACACGGCT
 GTGTATTACT GTGCAAGAGA TCACGGCCCC TTTGACTACT GGGGCCGGGG AACCTGGTCA ACCGTCTCAA
 GC

H35 (SEQ ID NO:173)

CAGGT GCAGCTGGTG CAATCTGGGG GAGGCGTGGT CCAGCTGGG AGGTCCCTGA GACTCTCTGT
 TGCAGCCTCT GGATTGCCT TCAGTAGCTA TGGCATGCAC TGGGTCCGCC AGGTCCAGG GAAGGGGCTG
 GAGTGGGTTT CATAATTAG TAGTAGTAGT AGTACCATAT ACTACGCAGA CTCTGTGAAG GGCCGATTCA
 CCATCTCCAG AGACAATTCC AAGAACACGC TGTATCTGCA AATGAACAGC CTGAGAGCCG AGGACACGGC
 TGTGTATTAC TGTGCGAGAG ATCGATTTGG GTCGGGGCAC TTGCCCGACT ACTGGGGCCA GGGAAACCTG
 GTCACCGTCT CAAGC

H36 (SEQ ID NO:175)

CAGGT GCAGCTACAG CAGTGGGGCG CAGGACTGTT GAAGCCTTCG GAGACCCTGT CCCTCACCTG
 CGCTGTCTAT GGTGGGTCCT TCAGTGGTTA CTA CTGAGC TGGATCCGCC AGCCCCAGG GAAGGGGCTG
 GAGTGGATTG GGGAAATCAA TCATAGTGGG AGCACCAACT ACAACCCGTC CCTCAAGAGT CGAGTCACCA
 TATCAGTAGA CACGTCCAAG AACCAGTTCT CCCTGAAGCT GAGCTCTGTG ACCGCCCGG ACACGGCTGT
 GTATTACTGT GCGAGAGTTG GGTATAGCAG TGGCCGTGAC GTTGACTACT GGGGCCAGGG CACCCTGGTC
 ACCGTCTCAA GC

H37 (SEQ ID NO:177)

GAGGTCC AGCTGGTGGA GTCTGGCCCA GGACTGGTGA AGCCTTCGGG GACCCTGTCC CTCACCTGCG
 CTGTCTCTGG TGGCTCCATC AGCAGTAGTA ACTGGTGGAG TTGGATCCGG CAGCCCCCAG GGAAGGGGCT
 GGAGTGGATT GGGGAAATCT ATCATAGTGG GAGCACCAAC TACAACCCGT CCTCAAGAG TCGAGTCACC
 ATATCAGTAG ACAAGTCCAA GAACCAGTTC TCCCTGAAGC TGAGCTCTGT GACCGCCGCG GACACGGCCG
 TGTATTACTG TGCAGAGAT AGCAGCAGCT GGTACTACGG TATGGACGTC TGGGGCCAAG GGACCACGGT
 CACCGTCTCA AGC

H38 (SEQ ID NO:179)

GAGGT CCAGCTGGTG GAGTCCGGCC CAGGACTGGT GAAGCCTTCG GAGACCCTGT CCCTCACCTG
 CGCTGTCTCT GGTGGCTCCA TCAGCAGTAG TAACTGGTGG AGTTGGGTCC GCCAGCCCC AGGGGAGGGG
 CTGGAGTGGG TTGGGGAAAT CTATCATAGT GGGAGCACCA ACTACAACCC GTCCCTCAAG AGTCGAGTCA
 CCATATCAGT AGACAAGTCC AAGAACCAGT TCTCCCTGAA GCTGAGCTCT GTGACCGCTG CGGACACGGC
 CGTATATTAT TGTGCGAGAT CGACGTGGTC CCTTGACTAC TGGGGCCAGG GCACCCTGGT CACCGTCTCA
 AGC

H39 (SEQ ID NO:181)

GAGGTCCAG CTGGTGGAGT CTGGCCAGG ACTGGTGAAG CCTTCGGGGA CCCTGTCCCT CACCTGCGCT
 GTCTCTGGTG GCTCCATCAG CAGTAGTAAC TGGTGGAGTT GGGTCCGCCA GCCCCAGGG AAGGGGCTGG
 AGTGGATTGG GAAATCTAT CATAGTGGGA GCACCAACTA CAACCCGTCC CTCAAGAGTC GAGTCACCAT
 ATCAGTAGAC AAGTCCAAGA ACCAGTTCTC CCTGAAGCTG AGCTCTGTGA CCGTGCAGG CACGGCCGTA
 TATTACTGTG CGAGACTCTC GTTTGCCGAT CCTTTTGATA TCTGGGGCCA AGGGACAATG GTCACCGTCT
 CAAGC

H40 (SEQ ID NO:183)

CAGGTCCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGTCTC GGTGAAGGTC TCCTGCAAGG
 CTTCTGGAGG CACCTTCAGC AGCTATGCTA TCAGCTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG
 GATGGGAAGG ATCATCCCCA TCCTTGGTAT AGCAAACACT GCACAGAAGT TCCAGGGCAG AGTCACGATT
 ACCGCCGACA AATCCACGAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA GCAGCCTGAG ATCTGAGGAC ACGGCCGTGT
 ATTACTGTGC ATATGGTTTCG GGGAGTTATT ACGACTACTA CTACATGGAC GTCTGGGGCA AAGGGACCAC
 GGTCAACCGT TCAAGC

H41 (SEQ ID NO:185)

GAGGTCC AGCTGGTGCA GTCTGGGGGA GGCTTGGTCC AGCCTGGGGG GTCCCTGAGA CTCTCCTGTT
 CAGCCTCCGG ATTCACCTTC AGTAGCTATG CTATGCACTG GGTCCGCCAG GCTCCAGGGA AGGGACTGGA
 ATATGTTTCA ACTATTAGTA GTAATGGGGG TAGCACATAC TACGCAGACT CCGTGAAGGG CAGATTACC
 ATCTCCAGAG ACAATTCCAA GAACACGCTG TATCTGCAA TGAACAGCCT GAGAGCTGAG GACACGGCTG
 TGTATTACTG TGCGAAAGAA GAAGTATGGC TACAGGCTTT TGATATCTGG GGCCAAGGGA CAATGGTCAC
 CGTCTCAAGC

H42 (SEQ ID NO:187)

CA GCTGCAGCTG CAGGAGTCGG GCCCAGGACT GGTGAAGCCT TCGGAGACCC TGTCCCTCAC
 CTGCACTGTC TCTGGTGGCT CCATCAGTAG TAACTGGTGG AGTTGGGTCC GCCAGCCCC AGGGGAGGGG
 CTGGAGTGGG TTGGGGAAAT CTATCATAGT GGGAGCACCA ACTACAACCC CTCCCTCAAG AGTCGAGTCA
 CCATCTCAGT AGACACGTCC AAGAACCAGT TCTCCCTGAA GCTGAGCTCT GTGACCGCTG CGGACACGGC
 CGTGTATTAC TGTGCGAGAG ATAAGGGATA CATGGACGTC TGGGGCAAAG GGACCACGGT CACCGTCTCA
 AGC

H43 (SEQ ID NO:189)

CAGGTACA GCTGCAGCAG TCAGGGGCTG AGGTGAAGAA GCCTGGGTCC TCGGTGAAGG TCTCCTGCAA
 GGCTTCTGGA GGCACCTTCA GCAGCTATGC TATCAGCTGG GTGCGACAGG CCCCTGGACA AGGGCTTGAG
 TGGATGGGAA GGATCATCCC TATCCTTGGT ATAGCAAAC ACGCACAGAA GTTCCAGGGG AGAGTCACGA
 TTACCGCCGA CAAATCCACG AGCACAGCCT ACATGGAGCT GAGCAGCCTG AGATCTGAGG ACACGGCCGT
 GTATTACTGT GCGAGAGATC ATAGGTTCCA CTACGCCTGG TACTTCGATC TCTGGGGCCG TGGCACCTG
 GTCACCGTCT CAAGC

H44 (SEQ ID NO:191)

CA GGTGCAGCTG CAGGAGTCGG GCCCAGGACT GCTGAAGCCT TCGGGGACCC TGTCCCTCAC
 CTGCGCTGTC TCTGGTGGCT CCATCAGCAG TAGCAACTGG TGGAGTTGGG TCCGCCAGCC CCCAGGGGAG
 GGGCTGGAGT GGATTGGGGA AATCTATCAT AGTGGGAGCA CCAACTACAA CCCGTCCCTC AAGAGTCGAG
 TCACCATATC AGTAGACAAG TCCAAGAACC AGTTCTCCCT GAAGCTGAGC TCTGTGACCG CCGCGGACAC
 GGCCGTCTAT TACTGTGCGA GAGATCTAAC GGGGAGTCTT GACTACTGGG GCCAGGGAAC CCTGGTCACC
 GTCTCAAGC

H45 (SEQ ID NO:193)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC CGGCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
 TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCAGGGA AGGGGCTGGA
 GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
 TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
 ATTACTGTGC GAGAATACGC TATGATGCTT TTGATATCTG GGGCCAAGGG ACAATGGTCA CCGTCTCAAG
 C

H46 (SEQ ID NO:195)

CA GGTGCAGCTG CAGGAGTCGG GCCCAGGACT GGTGAAGCCT TCGGAGACCC TGTCCCTCAC
 CTGCGCTGTC TCTGGTGGCT CCATCAGCAG TAGTAACTGG TGGAGTTGGG TCCGCCAGCC CCCAGGGAAG
 GGGCTGGAGT GGATTGGGGA AATCTATCAT AGTGGGAGCA CCAACTACAA CCCGTCCCTC AAGAGTCGAG
 TCACCATATC AGTAGACAAG TCCAAGAACC AGTTCTCCCT GAAGCTGAGC TCTGTGACCG CTGCGGACAC
 GGCCGTGTAT TACTGTGCCG TGACGGCAGC CCATGATGCT TTTGATATCT GGGGCCAAGG GACAATGGTC
 ACCGTCTCAA GC

H47 (SEQ ID NO:197)

CA GGTGCAGCTA CAGCAGTGGG GCCCAGGACT GGTGAAGCCT TCGGGGACCC TGTCCCTCAC
 CTGCGCTGTC TCTGGTGGCT CCATCAGCAG TAGTAACTGG TGGAGTTGGG TCCGCCAGCC CCCAGGGAAG
 GGGCTGGAGT GGATTGGGGA AATCTATCAT AGTGGGAGCA CCAACTACAA CCCGTCCCTC AAGAGTCGAG
 TCACCATATC AGTAGACAAG TCCAAGAACC AGTTCTCCCT GAAGCTGAGC TCTGTGACCG CCGCGGACAC
 GGCCGTGTAT TACTGTGCGA GAGACAGCAG TGCCCAAGGG TACTTTGACT ACTGGGGCCA GGGCACCTG
 GTCACCGTCT CAAGC

H48 (SEQ ID NO:199)

GAGGTG CAGCTGGTGC AGTCTGGGGC TGAGGTGAAG AAGCCTGGGG CCTCAGTGAA GGTCTCCTGC
 AAGGCTTCTG GATACACCTT CACTAGCTAT GCTATGCATT GGGTGCGCCA GGCCCCCGGA CAAAGGCTTG
 AGTGGATGGG ATGGATCAAC GCTGGCAATG GTAACACAAA ATATTCACAG AAGTTCACAG GCAGAGTCAC
 CATGACCAGG GACACGTCCA CGAGCACAGT CTACATGGAG CTGAGCAGCC TGAGATCTGA GGACACGGCC
 GTGTATTACT GTGCTAGACA CTCGTACTAC TACGGTATGG ACGTCTGGGG CCAAGGCACC CTGGTCACCG
 TCTCAAGC

H49 (SEQ ID NO:201)

CAG GTGCAGCTAC AGCAGTGGGG CGCAGGACTG TTGAAGCCTT CGGAGACCCT GTCCCTCACC
 TGCCTGTCT ATGGTGGGTC CTTCAGTGGT TACTACTGGA GCTGGATCCG CCAGCCCCCA GGGGAAGGGG
 TGGAGTGGAT TGGGGAAATC AATCATAGTG GAAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
 CATATCGGTA GACACGTCCA AGAACCAGTT CTCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCCGC GGACACGGCT
 GTGTATTACT GTGCGAGAGT CGGGTATAGC CACGGCGAAG AAGTCTTGA CGTCTGGGGC AAAGGGACCA
 CGGTCACCGT CTCAAGC

H50 (SEQ ID NO:203)

CAGGT GCAGTGCAG GAGTCGGGCC CAGGACTGGT GAAGCCTTCG GAGACCCTGT CCCTCACCTG
 CACTGTCTCT GGTGGCTCCA TCGGCAATTA TGACTGGAGT TGGATCCGGC AGCCCCCAGG GAAGGGACTG
 GAGTGGATTG GGACTATCTA CTCTAGTGGG AGTACGTACT ACAGTCCGTC CCTCAAGAGT CGACTACCA
 TATCAGTAGA CAAGTCCAAG AACCCGTTCT CCCTGAAGCT GAGCTCTGTG ACCGCCGCGG ACACGGCCGT
 GTATTACTGT GCGAGAGCAC GAGGGTATAG CAGCCCCTTC GACCCCTGGG GCCAGGGCAC CCTGGTCACC
 GTCTCAAGC

H51 (SEQ ID NO:205)

CA GGTCCAGCTG GTACAGTCTG GGGCTGAGGT GAAGAAGCCT GGGTCCTCGG TGAAGTCTC
 CTGCAAGGCT TCTGGAGGCA CCTTCAGCAG CTATGCTATC AGCTGGGTGC GACAGGCCCC TGGACAAGGG
 CTTGAGTGGG TGGGAATAAT CAACCCTAGT GGTGGTAGCA CAAGCTACGC ACAGAAGTTC CAGGGCAGAG
 TCACCAATTAC CAGGGACACA TCCGCGAGCA CAGCCTACAT GGAGCTGAGC AGCCTGAGAT CTGAAGACAC
 GGCTGTGTAT TACTGTGCGA GAGATCGGTG GAGGTACGAT GCTTTTGATA TCTGGGGCCA AGGGACAATG
 GTCACCGTCT CAAGC

ES 2 707 551 T3

H52 (SEQ ID NO:207)

G AGGTGCAGCT GGTGGAGTCT GGCCAGGAC TGGTGAAGCC TTCGGGGACC CTGTCCCTCA
CCTGCGCTGT CTCTGGTGGC TCCATCAGCA GTAGTAACTG GTGGAGTTGG GTCCGCCAGC CCCCAGGGAA
GGGGCTGGAG TGGATTGGGG AAATCTATCA TAGTGGGAGC ACCAACTACA ACCCGTCCCT CAAGAGTCGA
GTCACCATAT CAGTAGACAA GTCCAAGAAC CAGTTCTCCC TGAAGCTGAG CTCTGTGACC GCCGCGGACA
CGGCCGTGTA TTACTGTGCG AGAGAAAAAT CGGGTATGGA CGTCTGGGGC CAAGGGACCA CGGTCACCGT
CTCAAGC

Figura 2

SECUENCIAS DE REGIÓN VARIABLE DE CADENA LIGERA

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	SEQ ID NO
L1	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							2
L2	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							4
L3	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							6
L4	EIVLMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							8
L5	EIVLMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							10
L6	DVVMTQSPPLSLAVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							12
L7	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							14
L8	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							16
L9	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							18
L10	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							20
L11	EIVLMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							22
L12	NPMLTQPHSVSES PGKTVTISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							24
L13	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							26
L14	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							28
L15	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							30
L16	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							32
L17	EIVLMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							34
L18	DIQLTQSPSSVSAVCDRVITICRASQGISRWLAWYQKPGKAPRLLIYAASGLQSGVPSR							36
L19	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							38
L20	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							40
L21	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							42
L22	SSELTQDPVAVSVALGQTVRITCQDLSRLIYYTGWYQKPGQAPVLIYVLFKNNRPSGI							44
L23	EIVLMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							46
L24	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							48
L25	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							50
L26	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							52
L27	DIQLTQSPSSVSAVCDRVITICRASQGISRWLAWYQKPGKAPRLLIYAASGLQSGVPSR							54
L28	SYVLTQSPSSVSAVSGQTASITCQDKLQDKYVQWYQKAGQAPVLIYVQDKNRPSGI							56
L29	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							58
L30	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							60
L31	DIQLTQSPSSVSAVCDRVITICRASQGISRWLAWYQKPGKAPRLLIYAASGLQSGVPSR							62
L32	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							64
L33	EIVLMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							66
L34	DVVMTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							68
L35	NFMLTQPHSVSAVSGKTVTISCRSSQSLHSSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS							70

ES 2 707 551 T3

L36	NFMLTQPHSVSESPGKVTIISCTRSSGSIASNYVQWYQRPQSGSPTTVIYEDNQRPSPGVDRFSGSIDSSNSASLTI SGLKTEDEADYVYCCQSYDSSNVVFFGGGKLTVL	72
L37	DVVMTQSPSLPLPVTPEPASI <u>CRSSQSLHNSGYNFLD</u> WYLQKPGQSPQLLIY <u>LGSNRAS</u> GVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCMQGTWHPYTFGGGTRLEIK	74
L38	DVVMTQSPSLPLPVTPEPASI <u>CRSSQSLHNSGYNFLD</u> WYLQKPGQSPQLLIY <u>LGSNRAS</u> GVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCMQALQTPLETFGGGTRLEIK	76
L39	DVVMTQSPSLPLPVTPEPASI <u>CRSSQSLHNSGYNFLD</u> WYLQKPGQSPQLLIY <u>LGSNRAS</u> GVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCMQALQTPLETFGGGTRLEIK	78
L40	ETTLTQSPATLSLSPGQATLS <u>CRASQSVVNYLAWYQKPGQAPRLLIYDASRRATGI</u> PARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYVYCCQQRNHWPLTFGGGTRLEIK	80
L41	DIQLTQSPSLSASVGDVSIIS <u>CRASQSPGIFLWYQIQPGKAPKLLIYATSTLESGVPPRFTGSGSGTDFTLT</u> ISSLEPEDFAVYVYCCQQRNHWPLTFGGGTRLEIK	82
L42	DVVMTQSPSLPLPVTPEPASI <u>CRSSQSLHNSGYNFLD</u> WYLQKPGQSPQLLIY <u>LGSNRAS</u> GVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCMQALQTPLETFGGGTRLEIK	84
L43	EIVMTQSPATLSVSPGERATFS <u>CRASQSVGSNLAWYQKPGQAPRLLIYDASNRATGI</u> PARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYVYCCQQRNHWPLTFGGGTRLEIK	86
L44	DVVMTQSPSLPLPVTPEPASI <u>CRSSQSLHNSGYNFLD</u> WYLQKPGQSPQLLIY <u>LGSNRAS</u> GVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCMQALQTPLETFGGGTRLEIK	88
L45	DVVMTQSPSLPLPVTPEPASI <u>CRSSQSLHNSGYNFLD</u> WYLQKPGQSPQLLIY <u>LGSTRAS</u> GVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCMQALQTPLETFGGGTRLEIK	90
L46	DVVMTQSPSLPLPVTPEPASI <u>CRSSQSLHNSGYNFLD</u> WYLQKPGQSPQLLIY <u>LGSNRAS</u> GVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCMQALQTPLETFGGGTRLEIK	92
L47	DVVMTQSPSLPLPVTPEPASI <u>CRSSQSLHNSGYNFLD</u> WYLQKPGQSPQLLIY <u>LGSTRAS</u> GVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCMQALQTPLETFGGGTRLEIK	94
L48	DVVMTQSPSLPLPVTPEPASI <u>CRSSQSLHNSGYNFLD</u> WYLQKPGQSPQLLIY <u>LGSNRAS</u> GVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCMQALQTPLETFGGGTRLEIK	96
L49	NFMLTQPHSVSESPGKVTIISCTRSSGSIASNYVQWYQRPQSGSAPTIVIYEDNQRPSPGVDRFSGSIDSSNSASLTI SGLTTEDEADYVYCCQSYDSSNVVFFGGGKLTVL	98
L50	ETTLTQSPGTLSPGERATLS <u>CRASQTISSHLAWYQKPGQSPRLLIYGAGYRATGI</u> PARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYVYCCQHYGSSLRVTFGGGTRLEIK	100
L51	NFMLTQPHSVSESPGKVTIISCTGSGGNIASNYVQWYQRPGRAPTIVIYEDNRNRPSPGVDRFSGSIDSSNSASLTI SGLKTEDEADYVYCCQSYDPPNRFVGGGKLTVL	102
L52	EIVMTQSPSLPLPVTPEPASI <u>CRSSQSLHNSGYNFLD</u> WYLQKPGQSPQLLIY <u>LGSTRAS</u> GVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCMQALQTPLETFGGGTRLEIK	104

Figura 3

SECUENCIAS DE REGIÓN VARIABLE DE CADENA PESADA

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	SEQ	ID NO:
H1	EVQLVETGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	FNYYDSSVW	106
H2	EVQLVETGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	GVBQIDYWG	108
H3	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	NLAAGAVYWG	110
H4	QVQLQWAGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	LYGSGVDYWG	112
H5	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	YSSSRNDAFD	114
H6	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	DGQDADFID	116
H7	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	FWDYGMVWG	118
H8	QVQLQWAGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	DRYGMVWG	120
H9	EVQLVESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	WSYLDADF	122
H10	EVQLVESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	YDIFGMVWG	124
H11	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	ANRDDAFD	126
H12	EVQLVESGGGVQPGGSL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	CGYDYFDYWG	128
H13	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	GNRTVSAFD	130
H14	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	GLDSSGYLWG	132
H15	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	GLDSSGYLWG	134
H16	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	WTRTDAFD	136
H17	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	QALDAFD	138
H18	EVQLVESGGGVQPGGSL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	ERSSGSLDMD	140
H19	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	SSGFGYGMVWG	142
H20	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	SSSNWNAFD	144
H21	QVQLQWAGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	YRSPGSEYWG	146
H22	QVQLQWAGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	PRPGRDGYNPD	148
H23	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	IAAAGQDYWG	150
H24	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	DCGGYDYWG	152
H25	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	SSGYDAFD	154
H26	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	SYGTGIDYWG	156
H27	EVQLVQSGGGVQPGGSL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	TGPGGFDYWG	158
H28	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	HRSSWANYFD	160
H29	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	VSGWVYDYG	162
H30	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	VSGYDYGMVWG	164
H31	EVQLVQSGGGVQPGGSL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	YSSGVDYDYG	166
H32	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	ASVDAFD	168
H33	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	GLDSSGYLWG	170
H34	QVQLQESGPGLVKPSGTL	SSNNWWSWVR	PPGKGLEWIG	GEIYHSGSTNYNPSL	KSRVTI	ISVDKSKNQFSLKLS	SVTAADTAVYICAR	DHGFYDYG	172

ES 2 707 551 T3

H35 QVQLVQSGGGVQPGRLRLSCAASGFAPSSYGMHWRQAPGKGLEWVSYISSSSTIYYADSVKGRFTISRDNISKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDRFGSGHLPDYWGQGTLVTVSS 174
H36 QVQLQWAGLLKPSSETLSLTCVYGGSPFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGETINHSSTNYNPSLKSRTVTSVDTSKNQPSLKLSSVTAADTAVYYCARVGYSSGRVDYWGQGTLVTVSS 176
H37 EVQLVESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSNNWWSWIRQPPGKGLEWIGETIYHSGSTNYNPSLKSRTVTSVDTSKNQPSLKLSSVTAADTAVYYCARDSSSWYGMVDVWGQGTLVTVSS 178
H38 EVQLVESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSNNWWSWVRQPPGKGLEWIGETIYHSGSTNYNPSLKSRTVTSVDTSKNQPSLKLSSVTAADTAVYYCARSTWSDLYWGQGTLVTVSS 180
H39 EVQLVESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSNNWWSWVRQPPGKGLEWIGETIYHSGSTNYNPSLKSRTVTSVDTSKNQPSLKLSSVTAADTAVYYCARLSFADPPDIWGQGTMTVTVSS 182
H40 QVQLVQSGAEVKKPSSVKVSKASGGTFSSYAIISWVRQAPGQGLEWMGRITIPILGLIANYAQKQGRVITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAYGSGSYDYIYMDVWGKGTITVTVSS184
H41 EVQLVQSGGGLVQPGSLRLSCASGGTFSSYAMHWRQAPGKGLEWVSTISSNGSTIYYADSVKGRFTISRDNISKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKEEVLQAFDIWGQGTMTVTVSS 186
H42 QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGGSISSNNWWSWVRQPPGKGLEWIGETIYHSGSTNYNPSLKSRTVTSVDTSKNQPSLKLSSVTAADTAVYYCARDKGYMDVWGKGTITVTVSS 188
H43 QVQLQSGAEVKKPSSVKVSKASGGTFSSYAIISWVRQAPGQGLEWMGRITIPILGLIANYAQKQGRVITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDHRFDYAVYFDLWGRGLTVTVSS190
H44 QVQLQESGPGLLKPSGTLSTCAVSGGSISSNNWWSWVRQPPGKGLEWIGETIYHSGSTNYNPSLKSRTVTSVDTSKNQPSLKLSSVTAADTAVYYCARDLTCGLDYWGQGTLVTVSS 192
H45 QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSNNWWSWVRQPPGKGLEWIGETIYHSGSTNYNPSLKSRTVTSVDTSKNQPSLKLSSVTAADTAVYYCARTRYDAFDIWGQGTMTVTVSS 194
H46 QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGGSISSNNWWSWVRQPPGKGLEWIGETIYHSGSTNYNPSLKSRTVTSVDTSKNQPSLKLSSVTAADTAVYYCAVTAAHDAFDIWGQGTMTVTVSS 196
H47 QVQLQWAGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSNNWWSWVRQPPGKGLEWIGETIYHSGSTNYNPSLKSRTVTSVDTSKNQPSLKLSSVTAADTAVYYCARDSSCQGYFDYWGQGTLVTVSS 198
H48 EVQLVQSGAEVKKPSSVKVSKASGYTFSSYAMHWRQAPGQGLEWMGRINAGNGNTKYQKQGRVITMTRDTSTVYMLSSLRSEDVAVYYCARHSYGYGMVDVWGQGTLVTVSS 200
H49 QVQLQWAGLLKPSSETLSLTCVYGGSPFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGETINHSSTNYNPSLKSRTVTSVDTSKNQPSLKLSSVTAADTAVYYCARVYSHGGEVLDVWGKGTITVTVSS 202
H50 QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGGSIQNYDWSWIRQPPGKGLEWIGETIYSSGGTYNPSLKSRLTISVDTSKNRFSLKLSSVTAADTAVYYCARARGYSSPFDIWGQGTLVTVSS 204
H51 QVQLVQSGAEVKKPSSVKVSKASGGTFSSYAIISWVRQAPGQGLEWMGILNPSGGSTIYAKQKQGRVITTRDTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDRWRYDAFDIWGQGTMTVTVSS 206
H52 VQLVESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSNNWWSWVRQPPGKGLEWIGETIYHSGSTNYNPSLKSRTVTSVDTSKNQPSLKLSSVTAADTAVYYCARLKSMDVWGQGTITVTVSS 208

Figura 4

Cadena ligera

Secuencia de CDR1

L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L13, L14, L15, L16, L17, L19, L20, L23, L24, L25, L29, L30, L32, L33, L34, L37, L39, L42, L44, L45, L46, L48	R S S Q S L L H S N G Y N Y L D
L1	R S S Q S L L H S S G Y N Y L D
L11	R S S Q S L L H S N G Y N Y L N
L21	R S S Q S L L H S H G Y N Y L D
L26	R S S Q S L L H S N G Y T Y L D
L38	R S S Q S L L H S N G Y N F L D
L47	R S S Q S L L H T N G Y N Y L D
L52	R S S Q S L L H T N G Y D Y L D
CONSENSO	R S S Q S L L H S N G Y N Y L D
L51	T G S G G N I A S N Y V Q
L12, L36	T R S S G S I A S N Y V Q
L35	T R S S G D I D N N Y V Q
L49	T R N S G S I A S N F V Q W Y Q
L50	R A S Q T I S S S ^H L A
L18	R A S Q G I S R W L A
L27	R A S Q G I S S Y L A
L40	R A S Q S V Y N Y L A
L43	R A S Q S V G S N L A
L31	R S S Q G I G Y F L N
L41	R A S Q S P G I F L N
CONSENSO	R A S Q G I G X Y L A
	S V S F N
L28	S G D K L G D K Y V G
L22	Q G D S L R I Y Y T G
CONSENSO GENERAL	R S S Q S L X X X X X X X X X X X
	I

Figura 5

<u>Cadena ligera</u>	<u>Secuencia de CDR2</u>
L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L13, L14, L16, L17, L19, L20, L23, L24, L25, L26, L29, L30, L32, L34, L38, L39, L42, L44, L46, L48	L G S N R A S L G S Y R A S L V S N R A S L G S N R D S L G S T R A S L G F N R A S
L15, L21 L33 L37 L45, L52 L47	L G S N R A S
CONSENSO	L G S N R A S
L27, L31 L18 L41	A A S T L Q S A A S G L Q S A T S T L E S
CONSENSO	A A S T L Q S
L12, L36, L49 L35, L51 L28 L22	E D N Q R P S E D N R R P S Q D N K R P S G K N N R P S
CONSENSO	E D N X R P S
L40 L43 L50	D A S R R A T D A S N R A T G A G Y R A T

Figura 6

<u>Cadena ligera</u>	<u>Secuencia de CDR3</u>
L3, L5, L6, L7, L8	M Q A L Q T P L T
L13, L14, L17, L23,	M Q A F Q T P L T
L29, L32, L34, L38,	M Q A L Q T P I T
L39, L42, L44, L46	M Q A L Q T P Y T
L52	M Q A L Q T P F T
L1, L2, L11, L15, L25	M Q A L Q T P H T
L19, L45	M Q A L Q T P N T
L9, L20	M Q A L Q T P L A
L4	M Q G L Q T P L T
L24	M Q A L E M P L T
L10	M E A L Q T P F T
L47	M Q T L Q T P L S
L26	M Q G T H W P L T
L30	M Q S L E V P F T
L33	M Q A T H W P Y T
L16	M Q G T H W P Y T
L21	M Q S L E V P F T
L48	M Q A T H W P Y T
L37	M Q G T H W P Y T
CONSENSO	M Q A L Q T P * T
	** = aminoácido de cadena lateral no polar
L40	Q Q R N N W P L T
L43	Q Q R S N W P L T
L41	Q Q S N S V P L T
L27	Q Q L N S Y P L T
L31	Q Q S H S P P Y T
L18	Q Q A S S F P I T
CONSENSO	Q Q R N S * P L T
	S S N
	** = aminoácido de cadena lateral no polar
L12	Q S Y D S S N Q R V
L51	Q S Y D P Y N R V
L36	Q S Y D S S N V - V
L35	Q S Y Q S D N W - V
L49	Q S Y D S A N V I
	Q S Y D S S N X V
L28	Q A W D S G T V
L50	Q H Y G S S L R T
L22	N S R D I T G V H R

Figura 7

<u>Cadena pesada</u>	<u>Secuencia de CDR1</u>
H1, H2, H3, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H13, H14, H15, H16, H17, H19, H20, H23, H25, H26, H29, H30, H32, H33, H34, H37, H38, H39, H44, H46, H47, H52	S S N W W S
H42, H45	- S N W W S
H21	S N I W W S
CONSENSO	S S N W W S
H4, H36, H49	G Y Y W S
H50	N Y D W S
H28	N Y Y W S
H22	D F Y W S
CONSENSO	X Y Y W S
H12, H18	S Y A M S
H40, H43, H51	S Y A I S
H31, H35	S Y G M H
H41, H48	S Y A M H
CONSENSO	S Y A M S H
H27	S H G M H
H24	S S S Y Y W G

Figura 8

<u>Cadena pesada</u>	<u>Secuencia de CDR2</u>
H1, H2, H3, H5, H6, H7, H10, H11, H13, H14, H15, H16, H17, H19, H20, H23, H25, H26, H29, H30, H32, H33, H34, H37, H38, H39, H42, H44, H45, H46, H47, H52	E I Y H S G S T N Y N P S L K S
H8	E I Y H S G S T N Y N P S L E S
H36, H49	E I N H S G S T N Y N P S L K S
H21	E V Y H S G S T N Y N P S L K S
H4	E I N H S G S T N Y N R S L K S
H9	Y I Y Y S G S T Y Y N P S L K S
H50	T I Y S S G S T Y Y S P S L K S
H24	S I Y Y S G S T Y Y N P S L K S
H28	Y I S D S G N T N Y N P S L K S
H22	E V N P R G S T N Y N P S L K S
CONSENSO	E I Y H S G S T N Y N P S L K S Y V N Y Y
H18	T I S G S G G S T Y Y A D S V K G
H12	A I S G S G G S T Y Y A D S V K G
H41	T I S S N G D S T Y Y A D S V K G
H27, H31	V I S Y D G S N K Y Y A D S V K G
H35	Y I S S S S S T I Y Y A D S V K G
CONSENSO	X I S G S G G S T Y Y A D S V K G S S
H40, H43	R I I P I L G I A N Y A Q K F Q G
H48	W I N A G N G N T K Y S Q K F Q G
H51	I I N P S G G S T S Y A Q K F Q G

Figura 9

<u>Cadena pesada</u>	<u>Secuencia de CDR3</u>															
H5	-	Y	S	S	S	R	N	D	A	F	D	I				
H6	-	-	-	D	G	Q	L	D	A	F	D	I				
H9	-	-	-	W	S	Y	L	D	A	F	D	I				
H11	-	-	-	A	N	R	D	D	A	F	D	I				
H13	E	G	N	R	T	V	T	S	A	F	D	I				
H16	-	-	W	T	G	R	T	D	A	F	D	I				
H17	-	-	-	Q	G	A	L	D	A	F	D	I				
H20	-	S	S	S	W	Y	W	N	A	F	D	I				
H25	-	-	-	-	S	G	Y	D	A	F	D	I				
H32	-	-	-	-	A	S	V	D	A	F	D	I				
H39	-	-	-	L	S	F	A	D	P	F	D	I				
H41	-	-	E	E	V	W	L	Q	A	F	D	I				
H45	-	-	-	-	I	R	Y	D	A	F	D	I				
H46	-	-	-	T	A	A	H	D	A	F	D	I				
H51	-	-	-	D	R	W	R	Y	D	A	F	I				
CONSENSO	-	-	-	X	S	R	L	D	A	F	D	I				
H7	-	-	-	-	-	-	-	F	W	D	Y	Y	G	M	D	V
H52	-	-	-	-	-	-	-	-	E	K	S	G	M	D	V	
H8	-	-	-	-	-	-	-	-	D	R	Y	Y	G	M	D	V
H10	-	-	-	-	-	-	-	D	Y	D	I	F	G	M	D	V
H18	-	-	E	R	G	S	G	W	S	L	D	N	M	D	V	
H19	-	-	-	-	-	D	S	S	G	F	Y	G	M	D	V	
H24	-	-	-	-	D	G	G	Y	Y	Y	Y	G	M	D	V	
H48	-	-	-	-	-	-	H	S	Y	Y	Y	G	M	D	V	
H30	-	-	-	V	S	G	Y	Y	Y	Y	G	M	D	V		
H31	-	-	A	Y	S	S	G	W	Y	D	Y	Y	G	M	D	V
H37	-	-	-	-	D	S	S	S	W	Y	Y	G	M	D	V	
H40	-	-	G	S	G	S	Y	Y	D	Y	Y	M	D	V		
H42	-	-	-	-	-	-	-	-	D	K	G	Y	M	D	V	
CONSENSO	-	-	-	-	-	S	X	Y	D	Y	Y	G	M	D	V	
H2	-	-	-	-	G	V	E	Q	I	D	Y					
H3	-	-	N	L	A	A	G	A	V	A	Y					
H4	-	-	L	S	Y	G	S	G	V	D	Y					
H12	-	G	G	W	Y	G	D	Y	F	D	Y					
H23	-	G	I	A	A	A	G	Q	G	D	Y					
H26	-	Y	S	Y	G	T	V	G	I	D	Y					
H27	-	-	-	I	G	P	G	G	F	D	Y					
H29	-	-	V	G	S	G	W	Y	V	D	Y					
H34	-	-	-	-	D	H	G	P	F	D	Y					
H35	D	R	F	G	S	G	H	L	P	D	Y					
H36	V	G	Y	S	S	G	R	D	V	D	Y					
H38	-	-	-	-	S	T	W	S	L	D	Y					
H44	-	-	-	D	L	T	G	S	L	D	Y					
H47	-	D	S	S	G	Q	G	Y	F	D	Y					
CONSENSO	-	-	X	X	G	G	G	X	*	D	Y					
** = aminoácido de cadena lateral no polar																
H22	G	P	R	P	G	R	D	G	Y	N	Y	F	D	N		
H28	-	-	-	H	R	S	S	W	A	W	Y	F	D	L		
H43	-	-	D	H	R	F	D	Y	A	W	Y	F	D	L		
CONSENSO	-	-	X	H	R	X	D	X	A	W	Y	F	D	L		
H1	F	N	Y	Y	D	S	S	V								
H14, H15, H33	-	G	L	G	D	S	S	G	Y	I	L					
H19	-	-	-	-	D	S	S	G	F	Y	G	M	D	V		
H37	-	-	-	-	D	S	S	S	W	Y	Y	G	M	D	V	

ES 2 707 551 T3

H47	-	-	-	-	D	S	S	G	Q	G	Y	F	D	Y
CONSENSO	-	-	-	-	D	S	S	G	X	X	X	-	-	-
H21	Y	R	S	F	G	E	S	Y						
H49	V	G	Y	S	H	G	E	E	V	L	D	V		
H50	A	R	G	Y	S	S	P	F	D	P				

Figura 10

1 MKSGSGGGSP TSLWGLLFLS AALSLWPTSG EICGPGIDIR NDYQQLKRLE NCTVIEGYLH
 61 ILLISKAEDY RSYRFPKLTV ITEYLLLFVRV AGLES LGDLF PNLTVIRGWK LFYNYALVIF
 121 EMTNLKDIGL YNLRNITRGA IRIEKNADLC YLSTVDWSLI LDAVSNNYIV GNKPPKECGD
 181 LCPGTMEEKP MCEKTTINNE YNYRCWTTNR CQKMCPTSG KRACTENNEC CHPECLGSCS
 241 APDNDTACVA CRHYYYAGVC VPACPPNTYR FEGWRCVDRD FCANILSAES SDSEGFVIHD
 301 GECMQECPSG FIRNGSQSMY CIPCEGPCPK VCEEEKTKTKT IDSVTSAQML QGCTIFKGNL
 361 LINIRRGNNI ASELENFMGL IEVVVTGYVKI RHSHALVSL FLKNLRLILG EEQLEGNYSF
 421 YVLDNQNLOQ LWDWDHRNLT IKAGKMYFAF NPKLCVSEIY RMEEVTGTGK RQSKGDINTR
 481 NNGERASCES DVLHFTSTTT SKNR IIITWH RYRPPDYRDL ISFTVYYKEA PFKNVTEYDG
 541 QDACGSNSWN MVDVDLPPNK DVEPGILLHG LKPWTQYAVY VKAVTLTMVE NDHIRGAKSE
 601 ILYIRTNASV PSIPLDVLSA SNSSSQLIVK WNPPSLPNGN LSYYIVRWQR QPQDGYLYRH
 661 NYCSKDKIPI RKYADGTIDI EEVTENPKTE VCGGKGPCC ACPKTEAEKQ AEKKEAEYRK
 721 VFENFLHNSI FVPRPERKRR DVMQVANTTM SSRSRNTTAA DTYNITDPEE LETEYPPFES
 781 RVDNKERTVI SNLRPFTLYR IDIHSCNHEA EKLGCASNF VFARTMPAEG ADDIPGPVTW
 841 EPRPENSIFL KWPEPENPNG LILMYEIKYG SQVEDQRECV SRQEYRKYGG AKLNRLNPGN
 901 YTARIQATSL SGNGSWTDPV FFYVQAKTGY ENFIHLDEVD GCKPCICTVP EVSSVFIFPP
 961 KPKDVLITITL TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH TAQTQPREEQ FNSTFRSVSE
 1021 LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS AAFPAPIEKT ISKTKGRPKA PQVYTIPPPK EQMAKDKVSL
 1081 TCMITDFFPE DITVEWQWNG QPAENYKNTQ PIMDTDGSYF VYSKLNQKS NWEAGNTFTC
 1141 SVLHEGLHNH HTEKSLSHSP GK

Figura 11

1 MGTGGRRGAA AAPLLVAVAA LLLGAAGHLY PGEVCPGMDI RNNLTRLHEL ENCSVIEGHL
 61 QILLMFKTRP EDFRDLSFPK LIMITDYLLL FRVYGLESJK DLFPNLTVIR GSRLFFNYAL
 121 VIFEMVHLKE LGLYNLMNIT RGSVRIEKNN ELCYLATIDW SRILDSVEDN HIVLNKDDNE
 181 ECGDICPGTA KGKTNCPATV INGQFVERCW THSHCQKVCV TICKSHGCTA EGLCCHSECL
 241 GNCSQPDDPT KCVACRNFYL DGRCVETCPP PYYHFQDWRC VNFSFCQDLH HKCKNSRRQG
 301 CHQYVIHNNK CIPECPSGYT MNSSNLLCTP CLGPCPKVCH LLEGEKTIDS VTSAQELRGC
 361 TVINGSLIIN IRGGNNLAAE LEANLGLIEE ISGYLKIRRS YALVSLSFPR KLRLIRGETL
 421 EIGNYSFYAL DNQNLRLQWD WSKHNLTQTQ GKLFFHYNPK LCLSEIHKME EVSGTKGRQE
 481 RNDIALKTNG DKASCENELL KFSYIRTSFD KILLRWEPIW PPDFRDLLGF MLFYKEAPYQ
 541 NVTEFDGQDA CGSNSWTVVD IDPPLRSNDP KSONHPGWLM RGLKPWTQYA IFVKTLVTFS
 601 DERRTYGAKS DIIYVQTDAT NPSVPLDPIS VSNSSSQIIL KWKPPSPDNG NITHYLVFWE
 661 RQAEDSELFE LDYCLKGLKL PSRTWSPFFE SEDSQKHNSQ EYEDSAGECC SCPKTDSQIL
 721 KELEESSFRK TFEDYLHNVV FVPRKTSSGT GAEDPRPSRK RRS LGDVG NV TVAVPTVAAF
 781 PNTSSTSVPT SPEEHRPF EK VVNKESLVIS GLRHFTGYRI ELQACNQDTP EERCSVAAYV
 841 SARTMPEAKA DDI VGPVTHE IFENNVVHLM WQEPKEPNGL IVLYEVS YRR YGDEELHLCV
 901 SRKHFALERG CRLRGLSPGN YSVRIRATSL AGNGSWTEPT YFYVTDYLDV PSNIAKVDGC
 961 KPCICTVPEV SSVFIFPPKP KDVL TITLTP KVTCVVVDIS KDDPEVQFSW FVDDVEVHTA
 1021 QTQPREEQFN STFRSVSELP IMHQDWLNGK EFKCRVNSAA FPAPIEKTIS KTKGRPKAPQ
 1081 VYTIPPPKEQ MAKDKVSLTC MITDFFPEDI TVEWQWNGQP AENYKNTQPI MDTDGSYFVY
 1141 SKLNVQKSNW EAGNTFTCSV LHEGLHNHHT EKSLSHSPGK

Figura 12

1 MKSGSGGG SPTSLWGLLF LSAALSLWPT SGEICGPGID IRNDYQQLKR
 51 LENCTVIEGY LHILLISKAE DYRSYRFPKL TVITEYLLLF RVAGLESLGD
 101 LFPNLTVIRG WKLIFYNYALV IFEMTNLKDI GLYNLRNITR GAIRIEKNAD
 151 LCYLSTVDWS LILDAVSNNY IVGNKPPKEC GDLCPGTMEE KPMCEKTTIN
 201 NEYNYRCWTT NRCQKMCPST CGKRACTENN ECCHPECLGS CSAPDNNTAC
 251 VACRHYYYAG VCVPACPPNT YRFEGWRCVD RDFCANILSA ESSDSEGFVI
 301 HDGECMQECP SGFIRNGSQS MYCIPCEGPC PKVCEEEKKT KTIDSVTSAQ
 351 MLQGCTIFKG NLLINIRRGV NIASELENFM GLIEVVTGYV KIRHSHALVS
 401 LSFLKLNRLI LGEEQLEGNY SFYVLDNQNL QQLWDWDHRN LTIKAGKMYF
 451 AFNPKLCVSE IYRMEEVTGT KGRQSKGDIN TRNNGERASC ESDVLHFTST
 501 TTSKNRIIIT WHRYRPPDYR DLISFTVYYK EAPFKNVTEY DGQDACGSNS
 551 WNMVDVDLPP NKDVEPGILL HGLKPWTQYA VYVKAVTLTM VENDHIRGAK
 601 SEILYIRTNA SVPSIPLDVL SASNSSSQLI VKWNPPSLPN GNLSYYIVRW
 651 QRQPQDGYLY RHNYCSKDKI PIRKYADGTI DIEEVTENPK TEVCGGEKGP
 701 CCACPKEAE KQAEKEEAAY RKVFENFLHN SIFVPRPERK RRDVMQVANT
 751 TMSSRSRNTT AADTYNITDP EELETEYPPF ESRVDNKERT VISNLRPFTL
 801 YRIDIHSCNH EAEKLGCSAS NFVFARTMPA EGADDIPGPV TWEPRPENSI
 851 FLKWPEPENP NGLILMYEIK YGSQVEDQRE CVSRQEYRKY GGAKLNRLNP
 901 GNYTARIQAT SLSGNGSWTD PVFFYVQAKT GYEAAAARKC SLTGKWTNDL
 951 GSNMTIGAVN SKGEFTGTYT TAVTATSNEI KESPLHGTQN TINKRTQPTF
 1001 GFTVNWKFSE STTVFTGQCF IDRNGKEVLK TMWLLRSSVN DIGDDWKATR
 1101 VGINIFTRLR TQKE

Figura 13

Región constante de cadena ligera kappa

Secuencia de nucleótidos

cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgectctgttgtgtgctgc
tgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtgggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagt
gtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaa
acacaaagtctacgctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcctgcacaaagagctcaacaggggagagtgt

Secuencia de aminoácidos

rtvaapsvfifppsdeqlksqtasvvc1lnnfypreakvqkwkdnalqsgnsqesvteqdskdstysls
stltlksadyekkhkvyacevthqglsspvtksfnrgec

Región constante de cadena pesada de IgG1

Secuencia de nucleótidos

gcctccaccaagggccatcgggtcttcccctggcaccctctccaagagcacctctgggggcacagcggcctgggct
gectgtcaaggactactccccgaaccgggtgacgggtcgtggaaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacacctc
cgggtgctctacagctctcaggactctactccctcagcagcgtggtagaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacc
tacctgtcaacgtgaatcacaagcccgaacaccaaggtggacaagaaagttgagccaaatcttggacaaaactca
cacatgccaccctgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagcttctcttcccccaaaaaccaaggacaccc
tcatgatctccggaccctgaggtcacatgctgtgggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggt
acgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtca
gcgtctcaccgtctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtcaaggtctccaacaaagccctccagc
ccccatcgagaaaaccatctcacaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatccggga
tgagctgaccaagaaccaggctcagcctgacctgcctggctcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttctctctatagcaag
ctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccacta
cacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa

Secuencia de aminoácidos

astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpav1qssglyslssv
tvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisr
tpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvs
nkalpapiektiskakgpprepqvytlppsrde1tknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykt
tppvldsdgsfflyskltvdkstrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk

Figura 14

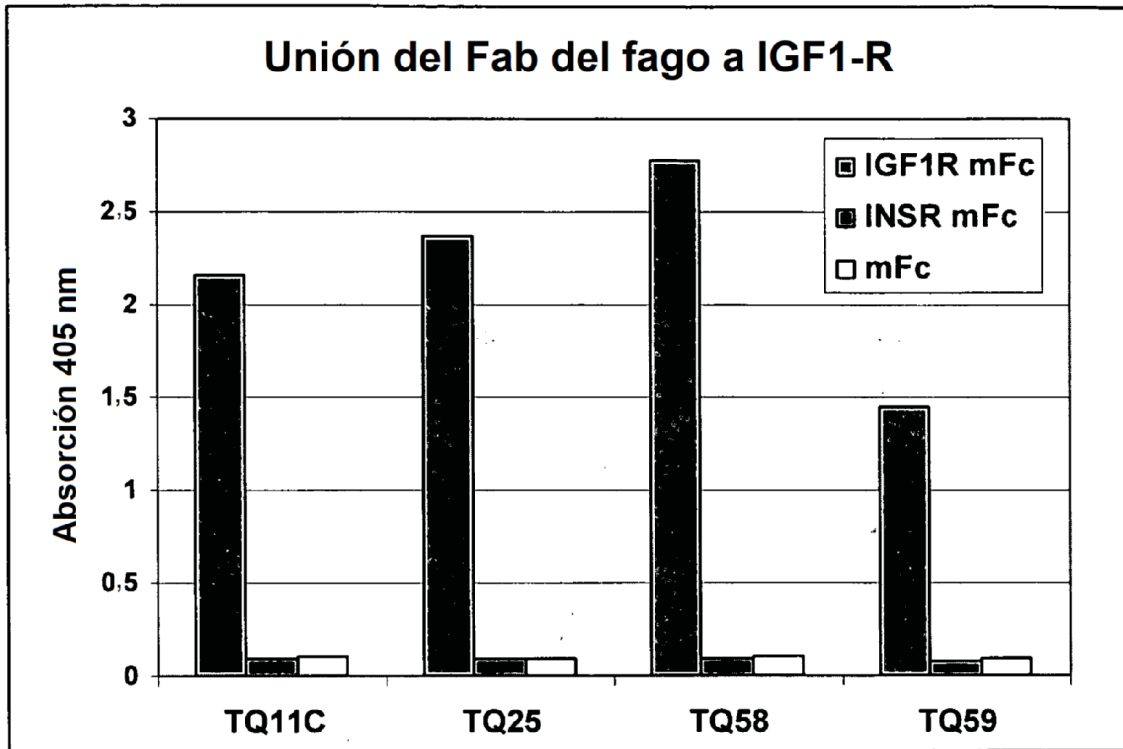
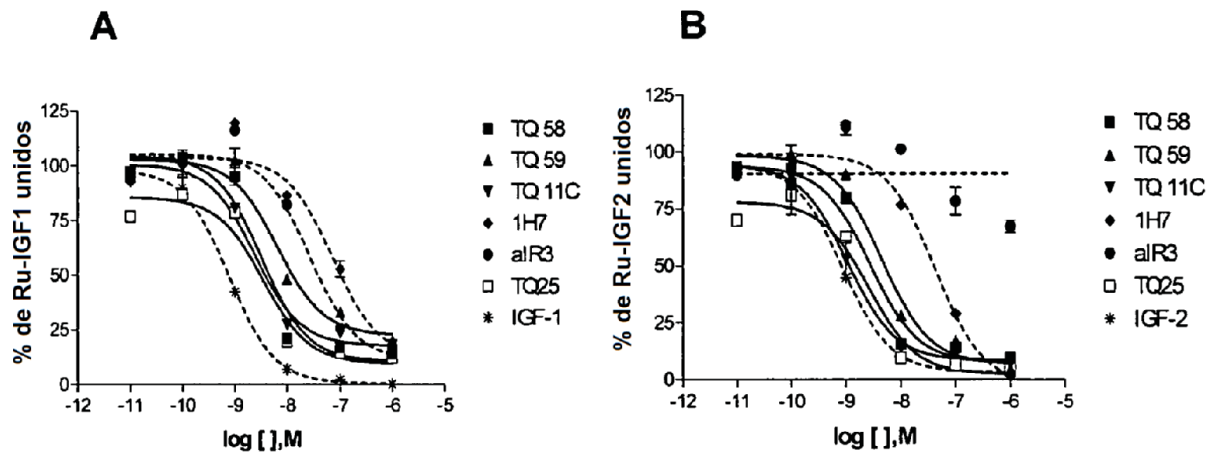


Figura 15



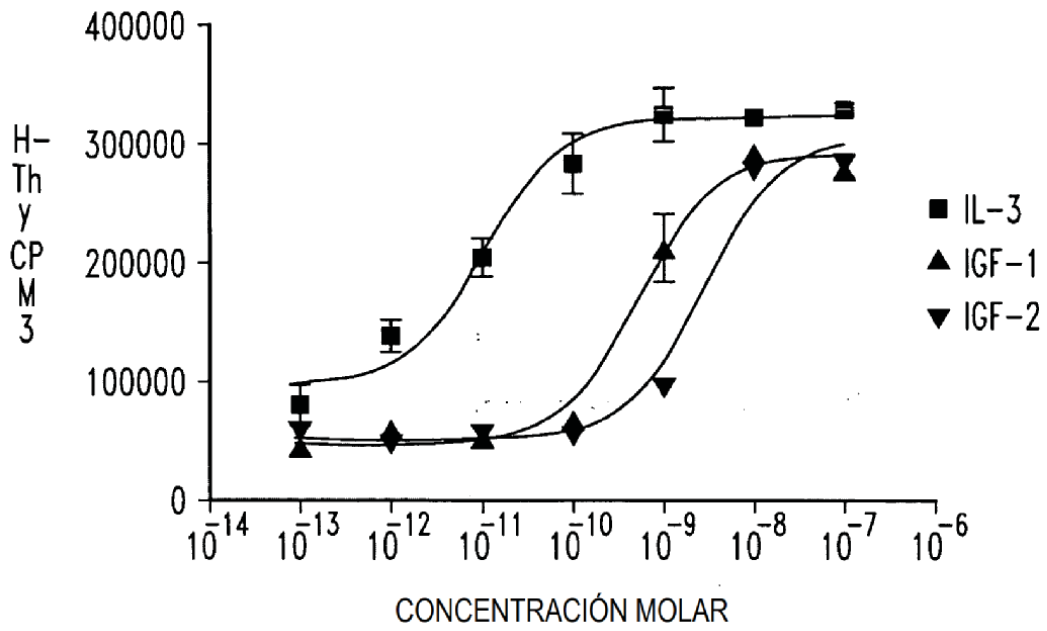


Fig. 16A

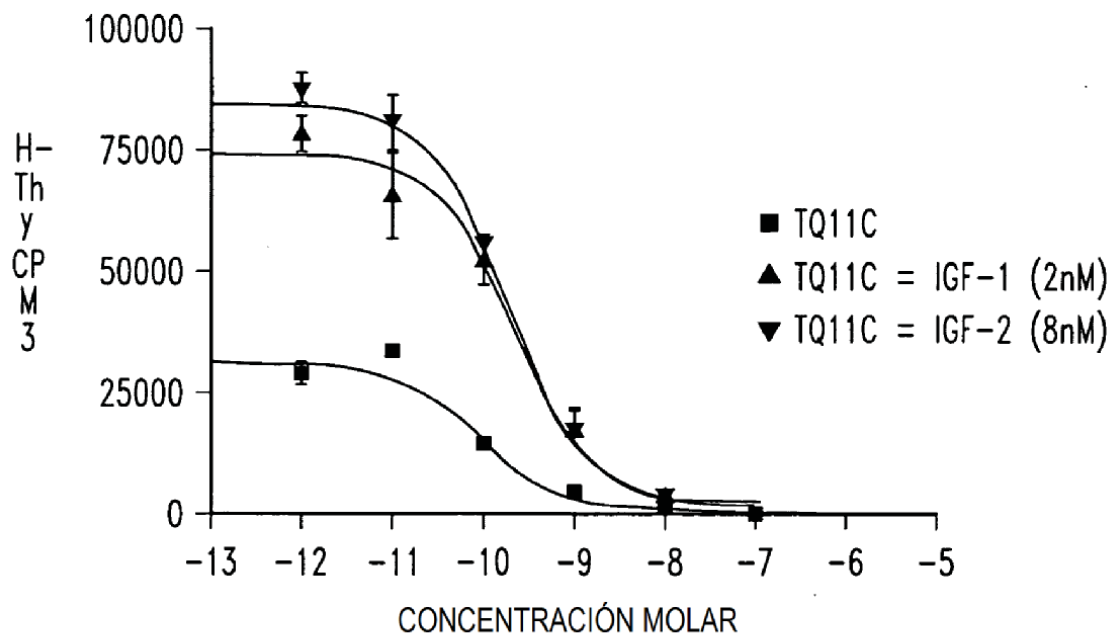


Fig. 16B

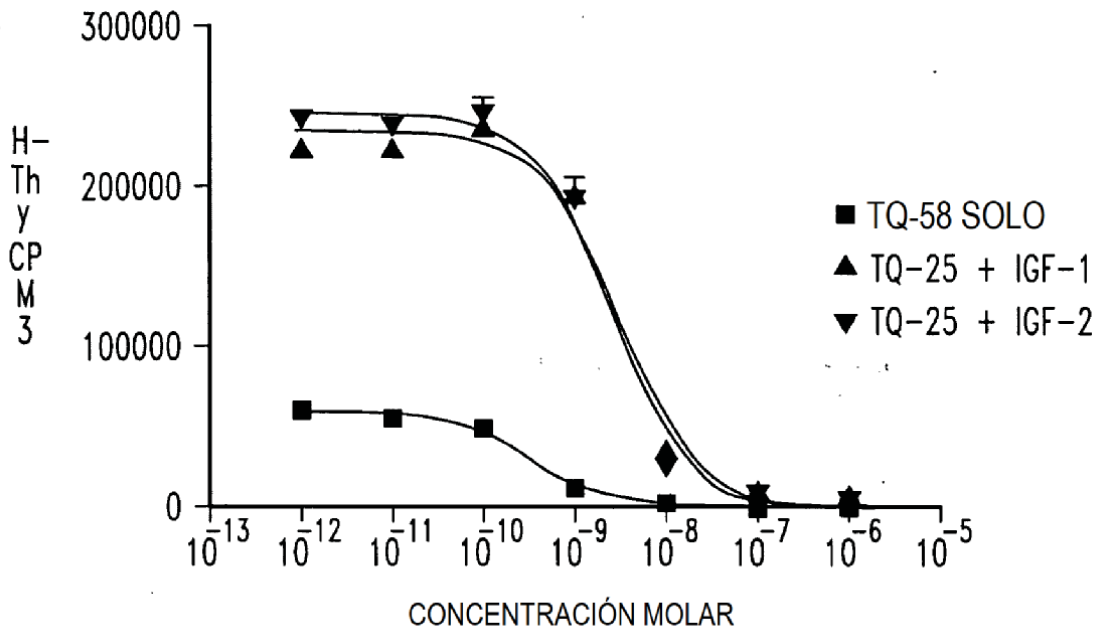


Fig. 16C

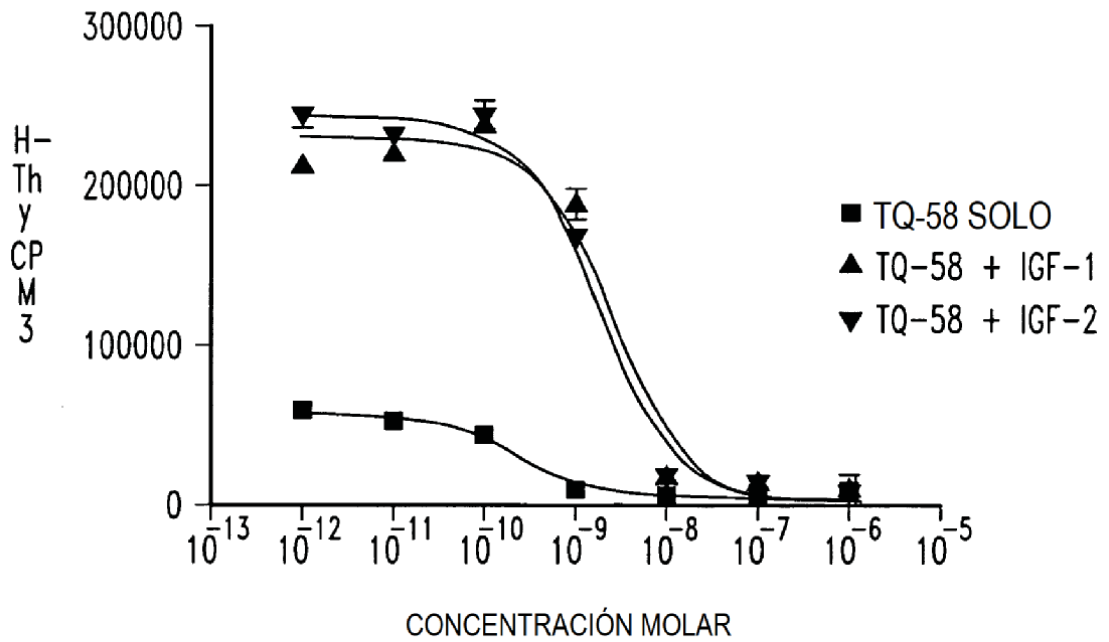


Fig. 16D

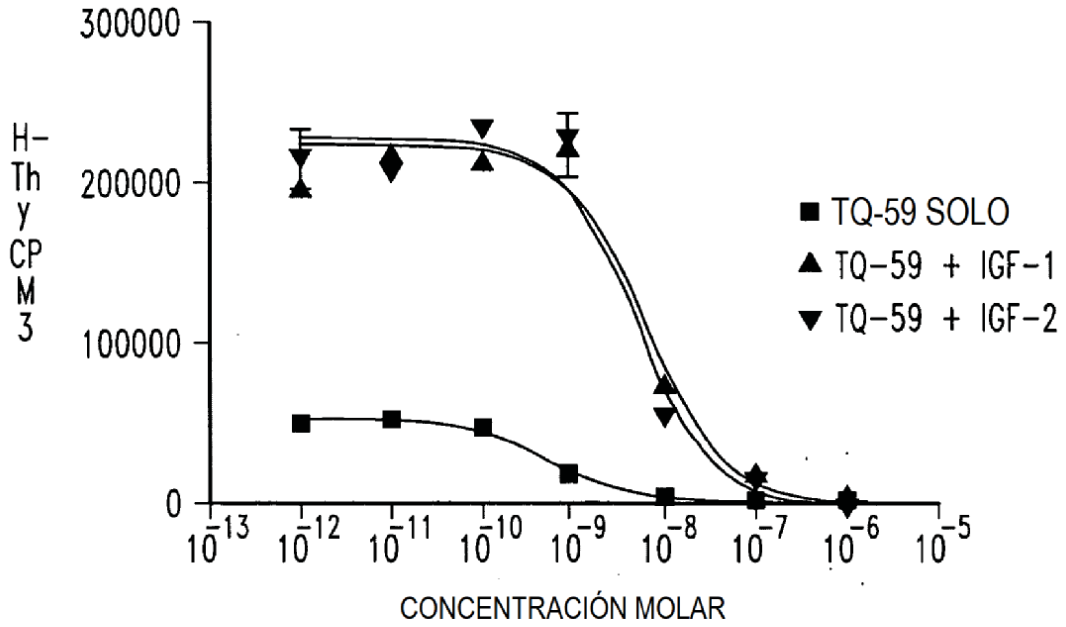


Fig. 16E

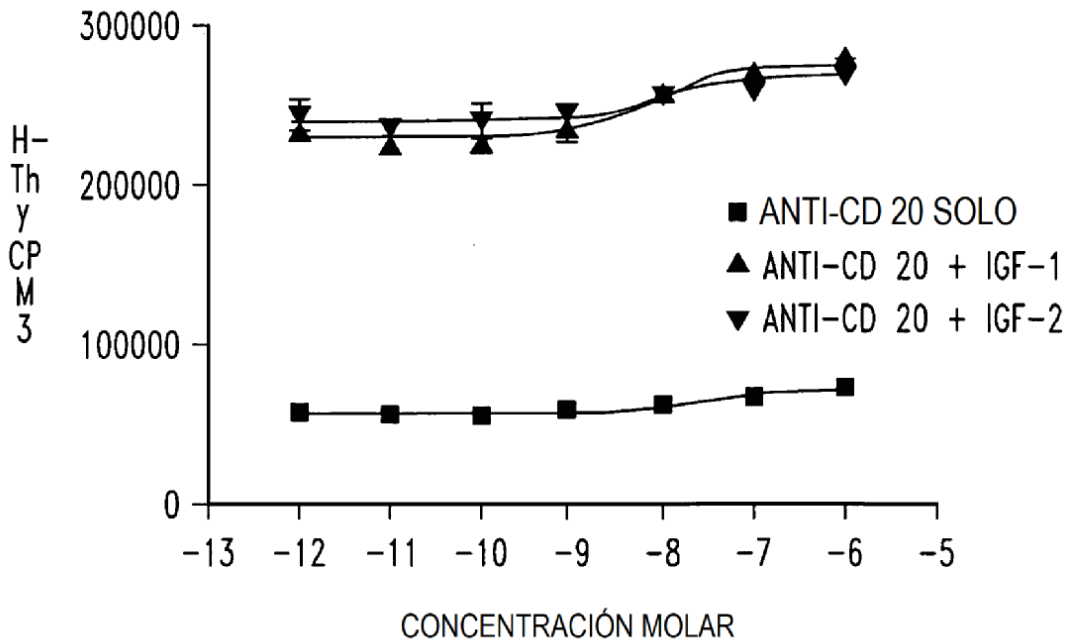


Fig. 16F

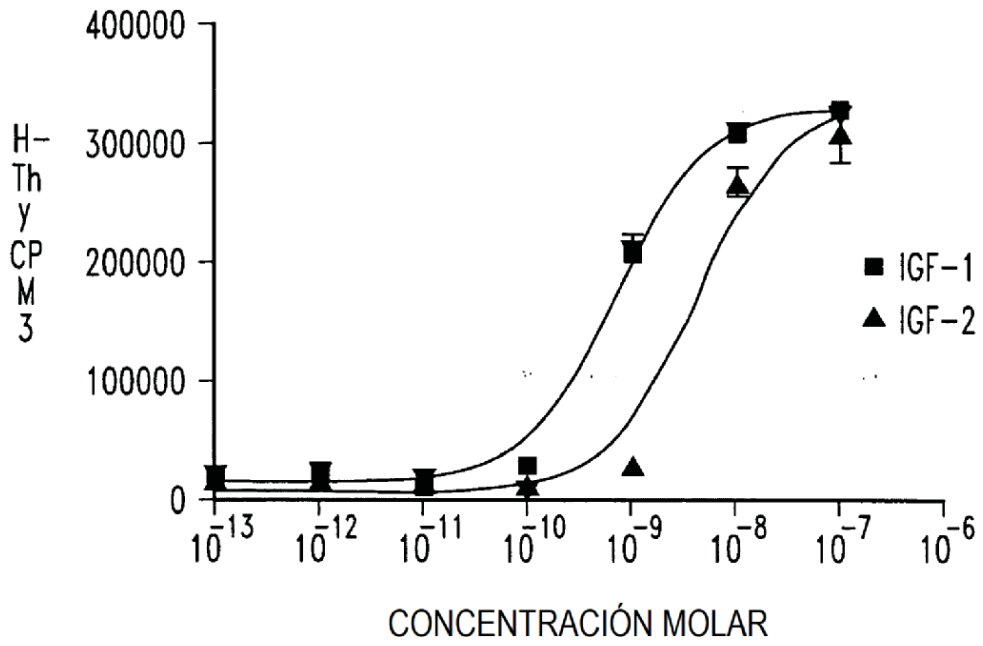


Fig. 17A

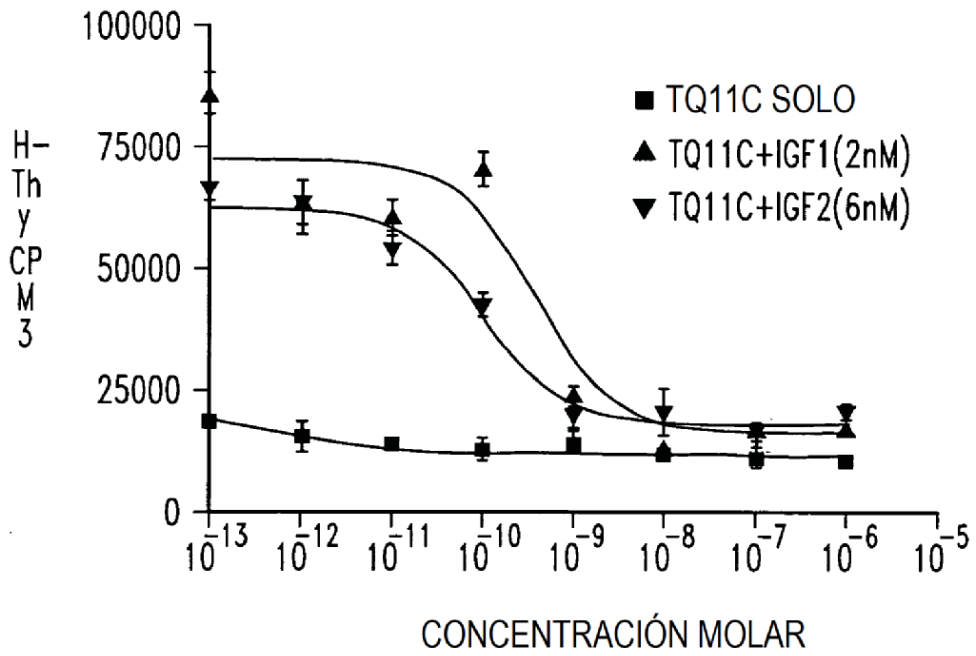


Fig. 17B

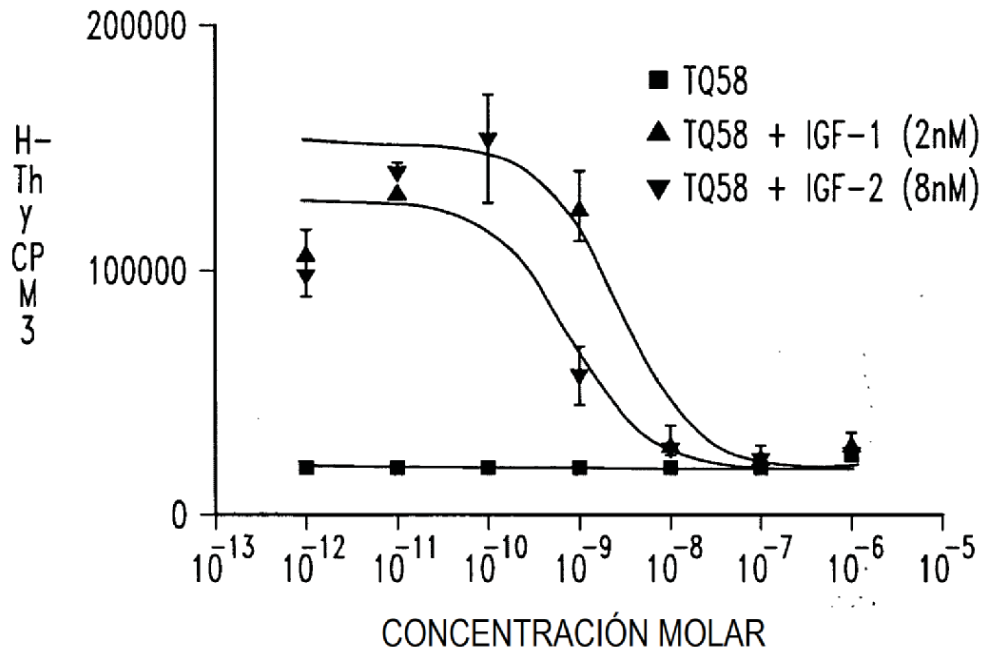


Fig. 17C

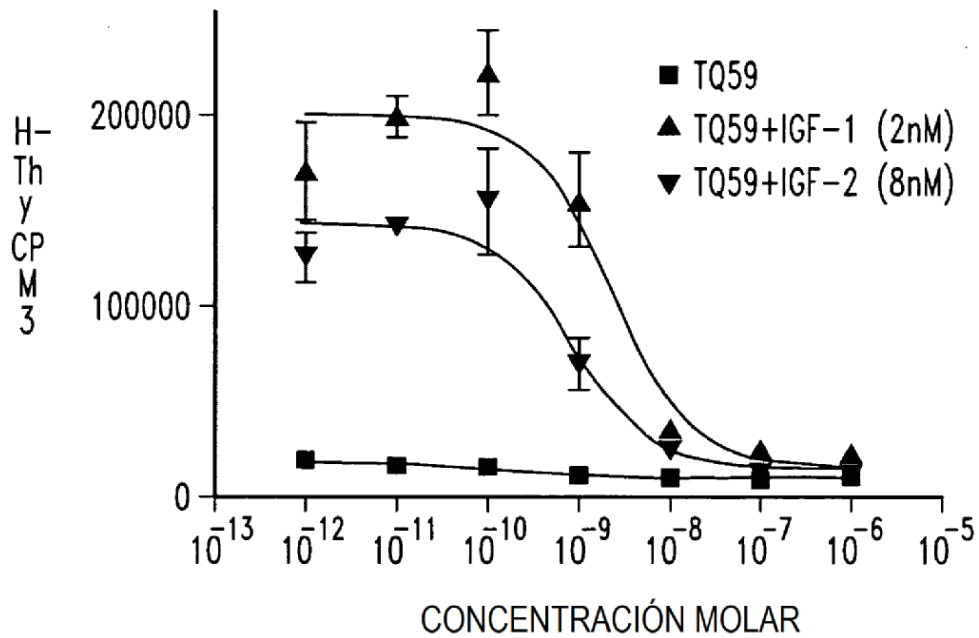


Fig. 17D

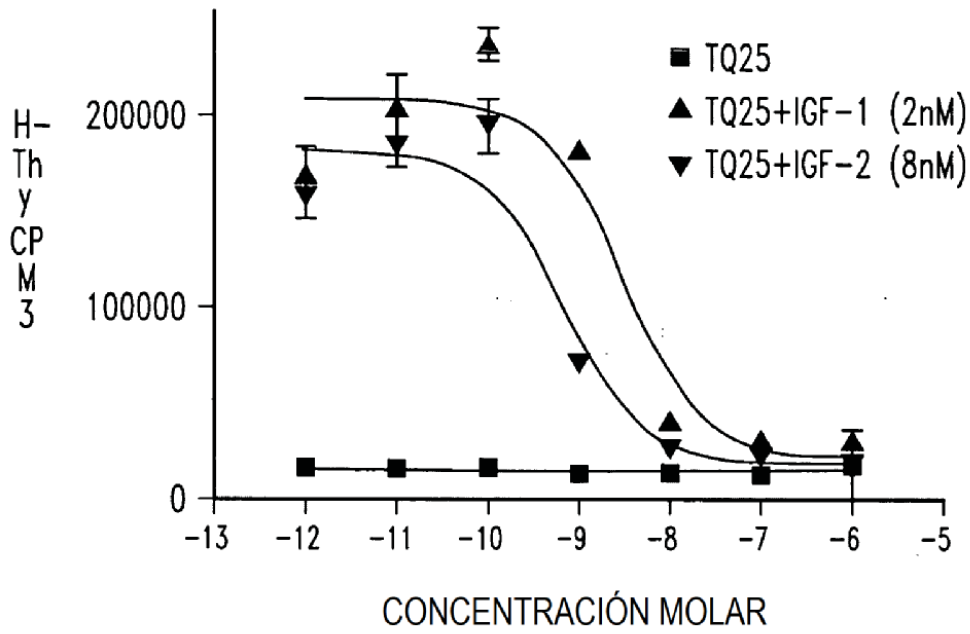


Fig. 17E

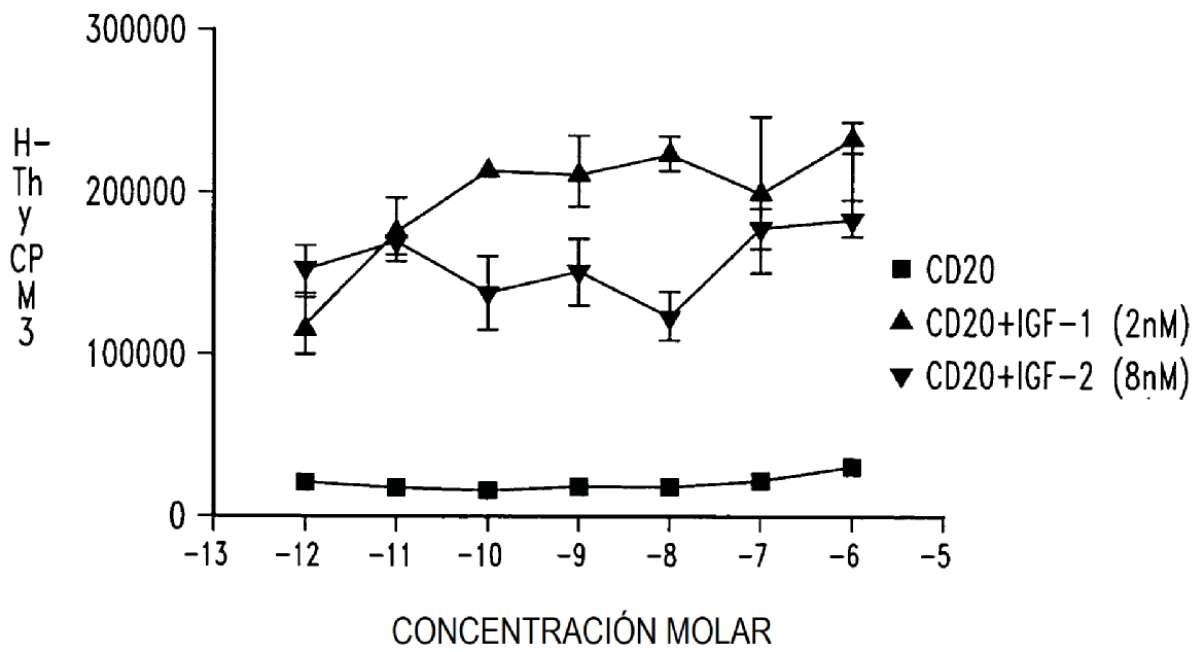


Fig. 17F

Figura 18

