

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 685**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2015 PCT/US2015/012754**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2015 WO15112900**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2015 E 15703384 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018 EP 3097121**

54 Título: **Moléculas de anticuerpo para PD-1 y usos de las mismas**

30 Prioridad:

24.01.2014 US 201461931512 P
03.10.2014 US 201462059676 P
19.12.2014 US 201462094834 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.06.2019

73 Titular/es:

DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.
(33.3%)
450 Brookline Avenue
Boston, MA 02115-5450, US;
NOVARTIS AG (33.3%) y
PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD
COLLEGE (33.3%)

72 Inventor/es:

FREEMAN, GORDON, JAMES;
SHARPE, ARLENE, HELEN;
BLATTLER, WALTER, A.;
MATARAZA, JENNIFER, MARIE;
SABATOS-PEYTON, CATHERINE, ANNE;
CHANG, HWAI, WEN y
FREY, GERHARD, JOHANN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 716 685 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

Moléculas de anticuerpo para PD-1 y usos de las mismas.

La capacidad de las células T para mediar una respuesta inmunitaria contra un antígeno requiere dos interacciones de señalización distintas (Viglietta, V. et al. (2007) *Neurotherapeutics* 4: 666-675; Korman, A. J. et al. (2007) *Adv. Immunol.* 90:297-339). Primero, un antígeno que se ha dispuesto sobre la superficie de las células que presentan antígeno (APC) se presenta a una célula T CD4+ nultitrada específica de antígeno. Dicha presentación suministra una señal a través del receptor de células T (TCR) que dirige a las células T para iniciar una respuesta inmunitaria específica de antígeno presentado. En segundo lugar, diversas señales coestimuladoras e inhibitoras mediadas a través de las interacciones entre la APC y las distintas moléculas de la superficie de las células T desencadenan la activación y proliferación de las células T y, en última instancia, su inhibición.

El sistema inmunológico está estrechamente controlado por una red de ligandos y receptores coestimuladores y coinhibidores. Estas moléculas proporcionan la segunda señal para la activación de las células T y proporcionan una red equilibrada de señales positivas y negativas para maximizar las respuestas inmunitarias contra la infección, al tiempo que limitan la autoinmunidad (Wang, L. et al. (Epub Mar. 7, 2011) *J. Exp. Med.* 208(3):577-92; Lepenies, B. et al. (2008) *Endocrine, Metabolic & trastornos inmunitarios Drug Targets* 8:279-288). Ejemplos de señales coestimuladoras incluyen la unión entre los ligandos B7.1 (CD80) y B7.2 (CD86) de la APC y los receptores CD28 y CTLA-4 del linfocito T CD4+ (Sharpe, A. H. et al. (2002) *Nature Rev. Immunol.* 2:116-126; Lindley, P. S. et al. (2009) *Immunol. Rev.* 229:307-321). La unión de B7.1 o B7.2 a CD28 estimula la activación de las células T, mientras que la unión de B7.1 o B7.2 a CTLA-4 inhibe dicha activación (Dong, C. et al. (2003) *Immunolog. Res.* 28(1):39-48; Greenwald, R. J. et al. (2005) *Ann. Rev. Immunol.* 23:515-548). CD28 se expresa constitutivamente sobre la superficie de las células T (Gross, J., et al. (1992) *J. Immunol.* 149: 380-388), mientras que la expresión de CTLA-4 se regula rápidamente por aumento luego de la activación de las células T (Linsley, P. et al. (1996) *Immunity* 4:535-543).

Otros ligandos del receptor CD28 incluyen un grupo de moléculas B7 relacionadas, también conocidas como la "Superfamilia B7" (Coyle, A. J. et al. (2001) *Nature Immunol.* 2(3):203-209; Sharpe, A. H. et al. (2002) *Nature Rev. Immunol.* 2:116-126; Collins, M. et al. (2005) *Genome Biol.* 6:223.1-223.7; Korman, A. J. et al. (2007) *Adv. Immunol.* 90:297-339). Se conocen diversos miembros de la Superfamilia B7, que incluyen B7.1 (CD80), B7.2 (CD86), el ligando coestimulador inducible (ICOS-L), el ligando de muerte celular 1 programada (PD-L1; B7-H1), el ligando de muerte celular 2 programada (PD-L2; B7-DC), B7-H3, B7-H4 y B7-H6 (Collins, M. et al. (2005) *Genome Biol.* 6:223.1-223.7).

La proteína de muerte celular 1 programada (PD-1) es un miembro inhibidor de la familia CD28/CTLA-4 de reguladores de células T (Okazaki et al. (2002) *Curr Opin Immunol* 14: 391779-82; Bennett et al. (2003) *J. Immunol.* 170:711-8). Otros miembros de la familia CD28 incluyen CD28, CTLA-4, ICOS y BTLA. Se sugiere que PD-1 existe como un monómero, que carece del residuo de cisteína no pareado característico de otros miembros de la familia CD28. PD-1 se expresa en células B activadas, células T y monocitos.

El gen de PD-1 codifica una proteína de transmembrana de tipo I de 55 K_Da (Agata et al. (1996) *Int Immunol.* 8:765-72). Aunque estructuralmente similar a CTLA-4, PD-1 carece del motivo MYPPY (SEQ ID NO: 236) que es importante para la unión de B7-1 y B7-2. Se han identificado dos ligandos para PD-1, PD-L1 (B7-H1) y PD-L2 (B7-DC), que se ha mostrado regulan por disminución la activación de las células T al unirse a PD-1 (Freeman et al. (2000) *J. Exp. Med.* 192:1027-34; Carter et al. (2002) *Eur. J. Immunol.* 32:634-43). Tanto PD-L1 como PD-L2 son homólogos de B7 que se unen a PD-1, pero no se unen a otros miembros de la familia CD28. PD-L1 es abundante en una variedad de cánceres humanos (Dong et al. (2002) *Nat. Med.* 8: 787-9).

Se conoce PD-1 como una proteína inmunoinhibidora que regula negativamente las señales de TCR (Ishida, Y. et al. (1992) *EMBO J.* 11:3887-3895; Blank, C. et al. (Epub 2006 Dec. 29) *Immunol. Immunother.* 56(5):739-745). La interacción entre PD-1 y PD-L1 puede actuar como un punto de control inmunitario, lo que puede llevar a, por ejemplo, una disminución de los linfocitos infiltrantes de tumores, una disminución de la proliferación mediada por receptores de células T y/o evasión inmunitaria por células cancerosas (Dong et al. (2003) *J. Mol. Med.* 81:281-7; Blank et al. (2005) *Cancer Immunol. Immunother.* 54:307-314; Konishi et al. (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:5094-100). La supresión inmunitaria se puede revertir al inhibir la interacción local de PD-1 con PD-L1 o PD-L2; el efecto es aditivo cuando la interacción de PD-1 con PD-L2 también se bloquea (Iwai et al. (2002) *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 99:12293-7; Brown et al. (2003) *J. Immunol.* 170:1257-66). Anticuerpos para PD-1 y usos terapéuticos de los mismos se describen en WO2006-A-121168, WO-A-2009/114335, WO2009-A-101611, WO-A-2004/056875, WOA-2008/083174, WO-A-2010/036959, Hamid et al (N Engl J Med 2013 July 11; 369(2):134-144) y Kirkwood et al (CA Cancer J Clin. 2012 Sep-Oct;62(5):309-35).

Dada la importancia de las rutas de punto de control inmunitario para regular una respuesta inmunitaria, subsiste la necesidad de desarrollar nuevos agentes que modulen la actividad de las proteínas inmunoinhibidoras, tales como la PD-1, lo que lleva a la activación del sistema inmunitario. Dichos agentes se pueden utilizar, por ejemplo, para la inmunoterapia del cáncer y el tratamiento de otras afecciones, tales como la infección crónica.

Resumen

La invención es como se define en las reivindicaciones.

La invención proporciona moléculas de anticuerpo capaces de unirse a Muerte celular 1 programada humana (PD-1), como se establece en las reivindicaciones. Estos anticuerpos son útiles en terapia. También se proporcionan un método para producir los anticuerpos reivindicados, y un método para detectar PD-1 utilizando los anticuerpos reivindicados, como se establece en las reivindicaciones. La invención también proporciona una composición farmacéutica, un ácido nucleico, un vector de expresión y una célula anfitriona, como se establece en las reivindicaciones.

Se divulgan en este documento moléculas de anticuerpo (por ejemplo, moléculas de anticuerpo humanizadas) que se unen a Muerte celular 1 programada (PD-1) con alta afinidad y especificidad. En una realización, las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 comprenden una combinación novedosa de regiones de marco (por ejemplo, FW1, FW2, FW3 y/o FW4), por ejemplo, combinaciones novedosas de regiones de marco de cadena pesada y/o regiones de marco de cadena ligera, como se menciona en las reivindicaciones. También se proporcionan moléculas de ácido nucleico que codifican las moléculas de anticuerpo, vectores de expresión, células anfitrionas y métodos para elaborar las moléculas de anticuerpo. También se proporcionan inmunos conjugados, moléculas de anticuerpo multi- o biespecíficas y composiciones farmacéuticas que comprenden las moléculas de anticuerpo. Las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 divulgadas en este documento se pueden utilizar (solas o en combinación con otros agentes o modalidades terapéuticas) para tratar, evitar y/o diagnosticar trastornos, tales como trastornos cancerosos (por ejemplo, tumores sólidos y de tejido blando), así como también enfermedades infecciosas (por ejemplo, trastornos infecciosos crónicos o septicemia). Por lo tanto, también se divulgan en este documento composiciones y métodos para detectar PD-1, así como también métodos para tratar diversos trastornos que incluyen cáncer y/o enfermedades infecciosas, utilizando las moléculas de anticuerpo anti-PD-1.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto, la divulgación presenta una molécula de anticuerpo (por ejemplo, una molécula de anticuerpo aislada o recombinante) que tiene una o más de las siguientes propiedades:

(i) se une a PD-1, por ejemplo, PD-1 humana, con alta afinidad, por ejemplo, con una afinidad constante de por lo menos aproximadamente 10^7 M^{-1} , normalmente aproximadamente 10^8 M^{-1} , y más normalmente, aproximadamente 10^9 M^{-1} a 10^{10} M^{-1} o más fuerte;

(ii) no se une sustancialmente a CD28, CTLA-4, ICOS o BTLA;

(iii) inhibe o reduce la unión de PD-1 a un ligando de PD-1, por ejemplo, PD-L1 o PD-L2, o ambos;

(iv) se une sustancialmente a un epítipo sobre PD-1, por ejemplo, el mismo epítipo o similar ya que el epítipo es reconocido por el anticuerpo BAP049 monoclonal de murino o un anticuerpo BAP049 quimérico, por ejemplo, BAP049-chi o BAP049-chi-Y;

(v) muestra la misma o similar afinidad de unión o especificidad, o ambas, como cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E;

(vi) muestra la misma o similar afinidad de unión o especificidad, o ambas, como una molécula de anticuerpo (por ejemplo, una región variable de cadena pesada y región variable de cadena ligera) se descrita en la Tabla 1;

(vii) muestra la misma o similar afinidad de unión o especificidad, o ambas, como una molécula de anticuerpo (por ejemplo, una región variable de cadena pesada y región variable de cadena ligera) que tiene una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1;

(viii) muestra la misma o similar afinidad de unión o especificidad, o ambas, como una molécula de anticuerpo (por ejemplo, una región variable de cadena pesada y región variable de cadena ligera) codificada por la secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1;

(ix) inhibe, por ejemplo, inhibe competitivamente, la unión de una segunda molécula de anticuerpo a PD-1, en la que la segunda molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo descrita en este documento, por ejemplo, una molécula de anticuerpo seleccionada de, por ejemplo, cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E;

(x) se une al mismo epítipo o a un epítipo superpuesto con una segunda molécula de anticuerpo a PD-1, en la que la segunda molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo descrita en este documento, por ejemplo, una molécula de anticuerpo seleccionada de, por ejemplo, cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-

hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E;

- 5 (xi) compete para unión, y/o se une al mismo epítopo, con una segunda molécula de anticuerpo a PD-1, en la que la segunda molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo descrita en este documento, por ejemplo, una molécula de anticuerpo seleccionada de, por ejemplo, cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E;
- 10 (xii) tiene una o más propiedades biológicas de una molécula de anticuerpo descrita en este documento, por ejemplo, una molécula de anticuerpo seleccionada de, por ejemplo, cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E;
- 15 (xiii) tiene una o más propiedades farmacocinéticas de una molécula de anticuerpo descrita en este documento, por ejemplo, una molécula de anticuerpo seleccionada de, por ejemplo, cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E;
- 20 (xiv) inhibe una o más actividades de PD-1, por ejemplo, resulta en uno o más de: un aumento en linfocitos infiltrantes de tumor, un aumento en proliferación mediada por el receptor de células T, o una disminución en evasión inmunitaria por células cancerosas;
- (xv) se une PD-1 humana y se reactiva de forma cruzada con PD-1 de cynomolgus;
- 25 (xvi) se une a uno o más residuos dentro de la cadena C, bucle CC', cadena C', o bucle FG de PD-1, o una combinación de dos, tres o todos de la cadena C, bucle CC', cadena C' o bucle FG de PD-1, por ejemplo, en la que la unión se ensaya utilizando ELISA o Biacore; o
- (xvii) tiene una región VL que contribuye más a la unión a PD-1 que a una región VH.

30 En algunos aspectos, la molécula de anticuerpo se une a PD-1 con alta afinidad, por ejemplo, con una K_D que es aproximadamente la misma, o por lo menos aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90% mayor o menor que la K_D de una molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de murino o quimérica, por ejemplo, una molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de murino o quimérica descrita en este documento. En algunas realizaciones, la K_D de la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de murino o quimérica es menor de aproximadamente 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, o 0.05 nM, por ejemplo, medida por un método Biacore. En algunas realizaciones, la K_D de la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de murino o quimérica es menor de aproximadamente 0.2 nM, por ejemplo, aproximadamente 0.135 nM. En otras realizaciones, la K_D de la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de murino o quimérica es menor de aproximadamente 10, 5, 3, 2, o 1 nM, por ejemplo, medida por unión sobre células que expresan PD-1 (por ejemplo, 300.19 células). En algunas realizaciones, la K_D de la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de murino o quimérica es menor de aproximadamente 5 nM, por ejemplo, aproximadamente 4.60 nM (o aproximadamente 0.69 $\mu\text{g/mL}$).

40 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se une a PD-1 con una K_{off} más lenta que 1×10^{-4} , 5×10^{-5} , o $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, por ejemplo, aproximadamente $1.65 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se une a PD-1 con una K_{on} más rápida que 1×10^4 , 5×10^4 , 1×10^5 , o $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, por ejemplo, aproximadamente $1.23 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

45 En algunos aspectos, el nivel de expresión de la molécula de anticuerpo es mayor, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10-veces mayor que el nivel de expresión de una molécula de anticuerpo de murino o quimérica, por ejemplo, una molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de murino o quimérica descrita en este documento. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo se expresa en células CHO.

50 En algunos aspectos, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 reduce una o más actividades asociadas a PD-1 con una IC_{50} (concentración a 50% de inhibición) que es aproximadamente la misma o menor, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90% menor, que la IC_{50} de una molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de murino o quimérica, por ejemplo, una molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de murino o quimérica descrita en este documento. En algunas realizaciones, la IC_{50} de la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de murino o quimérica es menor de aproximadamente 6, 5, 4, 3, 2, o 1 nM, por ejemplo, medida por unión sobre células que expresan PD-1 (por ejemplo, 300.19 células). En algunas realizaciones, la IC_{50} de la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de murino o quimérica es menor de aproximadamente 4 nM, por ejemplo, aproximadamente 3.40 nM (o aproximadamente 0.51 $\mu\text{g/mL}$). En algunas realizaciones, la actividad asociada a PD-1 reducida es la unión de PD-L1 y PD-L2 a PD-1. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se une unas

células mononucleadas de sangre periférica (PBMC) activadas por enterotoxina estafilocócica B (SEB). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 aumenta la expresión de IL-2 sobre sangre completa activada por SEB. Por ejemplo, el anticuerpo anti-PD-1 aumenta la expresión de IL-2 en por lo menos aproximadamente 2, 3, 4, o 5 veces, en comparación con la expresión de IL-2 cuando se utiliza un control de isotipo (por ejemplo, IgG4).

- 5 En algunos aspectos, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 tiene estabilidad mejorada, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces más estable in vivo o in vitro, que una molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de murino o quimérica, por ejemplo, una molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de murino o quimérica descrita en este documento.

- 10 En una realización, la molécula de anticuerpo de anti PD-1 es una molécula de anticuerpo humanizada y tiene una puntuación de riesgo basada en análisis de epítipo de células T de 300 a 700, 400 a 650, 450 a 600, o una puntuación de riesgo como se describe en este documento.

- 15 En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 como se menciona en las reivindicaciones comprende por lo menos una región de unión a antígeno, por ejemplo, una región variable o un fragmento de unión a antígeno de la misma, de un anticuerpo descrito en este documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E; o como se describe en la Tabla 1, o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, por lo menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.
- 20

- 25 En aún otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 como se menciona en las reivindicaciones comprende por lo menos una, dos, tres o cuatro regiones variables de un anticuerpo descrito en este documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E; o como se describe en la Tabla 1, o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, por lo menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.

- 30 En aún otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 como se menciona en las reivindicaciones comprende por lo menos una o dos regiones variables de cadena pesada de un anticuerpo descrito en este documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E; o como se describe en la Tabla 1, o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, por lo menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.
- 35

- 40 En aún otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 como se menciona en las reivindicaciones comprende por lo menos una o dos regiones variables de cadena ligera de un anticuerpo descrito en este documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E; o como se describe en la Tabla 1, o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, por lo menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.
- 45

- 50 En aún otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 incluye una región constante de cadena pesada para un IgG4, por ejemplo, un IgG4 humano. En una realización, el IgG4 humano incluye una sustitución en la posición 228 de acuerdo con la numeración de la UE (por ejemplo, una sustitución Ser a Pro). En todavía otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 incluye una región constante de cadena pesada para un IgG1, por ejemplo, un IgG1 humano. En una realización, el IgG1 humano incluye una sustitución en la posición 297 de acuerdo con la numeración de la UE (por ejemplo, una sustitución Asn a Ala). En una realización, el IgG1 humano incluye una sustitución en la posición 265 de acuerdo con la numeración de la UE, una sustitución en la posición 329 de acuerdo con la numeración de la UE, o ambos (por ejemplo, una sustitución Asp a Ala en la posición 265 y/o una sustitución Pro a Ala en la posición 329). En una realización, el IgG1 humano incluye una sustitución en la posición 234 de acuerdo con la numeración de la UE, una sustitución en la posición 235 de acuerdo con la numeración de la UE, o ambos (por ejemplo, una sustitución Leu a Ala en la posición 234 y/o una sustitución Leu a Ala en la posición 235). En una realización, la región constante de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos establecida en
- 55

la Tabla 3, o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, por lo menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a la misma.

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 incluye una región constante de cadena ligera kappa, por ejemplo, una región constante de cadena ligera kappa humana. En una realización, la región constante de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la Tabla 3, o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, por lo menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a la misma.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 incluye una región constante de cadena pesada para un IgG4, por ejemplo, un IgG4 humano, y una región constante de cadena ligera kappa, por ejemplo, una región constante de cadena ligera kappa humana, por ejemplo, una región constante de cadena pesada y ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la Tabla 3, o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, por lo menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a la misma. En una realización, el IgG4 humano incluye una sustitución en la posición 228 de acuerdo con la numeración de la UE (por ejemplo, una sustitución Ser a Pro). En aún otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 incluye una región constante de cadena pesada para un IgG1, por ejemplo, un IgG1 humano, y una región constante de cadena ligera kappa, por ejemplo, una región constante de cadena ligera kappa humana, por ejemplo, una región constante de cadena pesada y ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la Tabla 3, o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, por lo menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a la misma. En una realización, el IgG1 humano incluye una sustitución en la posición 297 de acuerdo con la numeración de la UE (por ejemplo, una sustitución Asn a Ala). En una realización, el IgG1 humano incluye una sustitución en la posición 265 de acuerdo con la numeración de la UE, una sustitución en la posición 329 de acuerdo con la numeración de la UE, o ambos (por ejemplo, una sustitución Asp a Ala en la posición 265 y/o una sustitución Pro a Ala en la posición 329). En una realización, el IgG1 humano incluye una sustitución en la posición 234 de acuerdo con la numeración de la UE, una sustitución en la posición 235 de acuerdo con la numeración de la UE, o ambos (por ejemplo, una sustitución Leu a Ala en la posición 234 y/o una sustitución Leu a Ala en la posición 235).

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 como se menciona en las reivindicaciones incluye un dominio variable de cadena pesada y una región constante, un dominio variable de cadena ligera y una región constante, o ambos, que comprende la secuencia de aminoácidos de BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E; o como se describe en la Tabla 1, o codificada por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, por lo menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente. La molécula de anticuerpo anti-PD-1, opcionalmente, comprende una secuencia líder de una cadena pesada, una cadena ligera, o ambas, como se muestra en la Tabla 4; o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma.

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es como se menciona en las reivindicaciones e incluye todos los seis CDR de un anticuerpo descrito en este documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E; o como se describe en la Tabla 1, o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1.

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 como se menciona en las reivindicaciones

incluye una sustitución en la CDR3 de cadena ligera en la posición 102 de la región variable ligera, por ejemplo, una sustitución de una cisteína a tirosina, o un residuo de cisteína a serina, en la posición 102 de la región variable ligera de acuerdo con la Tabla 1 (por ejemplo, SEQ ID NO: 16 o 24 para murino o quimérica, no modificada; o cualquiera de las SEQ ID NOs: 34, 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74, o 78 para una secuencia modificada).

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es como se menciona en las reivindicaciones e incluye todos los seis CDR de acuerdo con Kabat et al. (por ejemplo, todos los seis CDR de acuerdo con la definición de Kabat como se establece en la Tabla 1) de las regiones variables de cadena pesada y ligera de un anticuerpo descrito en este documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E; o como se describe en la Tabla 1, o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es como se menciona en las reivindicaciones e incluye por lo menos uno, dos, o tres bucles hipervariables Chothia (por ejemplo, por lo menos uno, dos, o tres bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Chothia como se establece en la Tabla 1) de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo descrito en este documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13,

BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E; o como se describe en la Tabla 1, o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o por lo menos los aminoácidos de aquellos bucles hipervariables que hacen contacto con PD-1; o que tienen por lo menos una alteración de aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, supresiones, o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) relativas a uno, dos, o tres bucles hipervariables de acuerdo con Chothia et al. mostradas en la Tabla 1.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es como se menciona en las reivindicaciones e incluye por lo menos uno, dos, o tres bucles hipervariables Chothia (por ejemplo, por lo menos uno, dos, o tres bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Chothia como se establece en la Tabla 1) de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo descrito en este documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E; o como se describe en la Tabla 1, o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o por lo menos los aminoácidos de aquellos bucles hipervariables que hacen contacto con PD-1; o que tienen por lo menos una alteración de aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, supresiones, o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) relativas a uno, dos, o tres bucles hipervariables de acuerdo con Chothia et al. mostrados en la Tabla 1.

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es como se menciona en las reivindicaciones e incluye por lo menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis bucles hipervariables (por ejemplo, por lo menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Chothia como se establece en la Tabla 1) de las regiones variables de cadena pesada y ligera de un anticuerpo descrito en este documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E; o como se describe en la Tabla 1, o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o por lo menos los aminoácidos de aquellos bucles hipervariables que hacen contacto con PD-1; o que tienen por lo menos una alteración de aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, supresiones, o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) relativas a uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis bucles hipervariables de acuerdo con Chothia et al. mostrados en la Tabla 1.

En una realización, el anticuerpo anti-PD-1 es como se menciona en las reivindicaciones e incluye todos los seis bucles hipervariables (por ejemplo, todos los seis bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Chothia como se establece en la Tabla 1) de un anticuerpo descrito en este documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E, o bucles hipervariables cercanamente relacionados, por ejemplo, bucles hipervariables que son idénticos o que tienen por lo menos una alteración de aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, supresiones, o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras); o que tienen por lo menos una alteración de aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, supresiones, o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) relativas a todos los seis bucles hipervariables de acuerdo con Chothia et al. mostrados en la Tabla 1. En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es como se menciona en las reivindicaciones y puede incluir cualquier bucle hipervariable descrito en este documento.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es como se menciona en las reivindicaciones e incluye una combinación de CDR o bucles hipervariables definidos de acuerdo con Kabat et al. y Chothia et al.

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es como se menciona en las reivindicaciones e incluye por lo menos una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo descrito en este documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E, de acuerdo con la definición de Kabat y Chothia (por ejemplo, por lo menos una, dos, o tres CDR o bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Kabat y Chothia como se establece en la Tabla 1); o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, por lo menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen por lo menos una alteración de aminoácido, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, supresiones, o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) relativas a una, dos, o tres CDR o bucles hipervariables de acuerdo con Kabat y/o Chothia mostrados en la Tabla 1.

Por ejemplo, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es como se menciona en las reivindicaciones y puede incluir CDR1 VH de acuerdo con Kabat et al. o bucle hipervariable 1 VH de acuerdo con Chothia et al., o una combinación de los mismos, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 1. En una realización, la combinación de CDR de Kabat y Chothia de CDR1 VH comprende la secuencia de aminoácidos GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 224).

5 La molécula de anticuerpo de anti-PD-1 puede incluir adicionalmente, por ejemplo, las CDR VH 2-3 de acuerdo con Kabat et al. y las CDR VL 1-3 de acuerdo con Kabat et al., por ejemplo, como se muestra en la Tabla 1. De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, las regiones de marco se definen con base en una combinación de CDR definidas de acuerdo con Kabat et al. y bucles hipervariables definidos de acuerdo con Chothia et al. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 puede incluir FR1 VH definida con base en bucle hipervariable 1 VH de acuerdo con Chothia et al. y FR2 VH definida con base en las CDR VH 1-2 de acuerdo con Kabat et al., por ejemplo, como se muestra en la Tabla 1. La molécula de anticuerpo de anti-PD-1 puede incluir adicionalmente, por ejemplo, las FR VH 3-4 definidas con base en las CDR VH 2-3 de acuerdo con Kabat et al. y las FR VL FR 1-4 definidas con base en las CDR VL 1-3 de acuerdo con Kabat et al.

15 En una realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo mono-específica, una molécula de anticuerpo biespecífica, o es una molécula de anticuerpo que comprende un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo, por ejemplo, un medio anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un medio anticuerpo. En ciertas realizaciones la molécula de anticuerpo como se menciona en las reivindicaciones es una molécula de anticuerpo biespecífica que tiene una primera especificidad de unión para PD-1 y una segunda especificidad de unión para TIM-3, LAG-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 y/o CEACAM-5), PD-L1 o PD-L2.

20 De acuerdo con la invención, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 incluye:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 de la SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 5, y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 13, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 14, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 33 de acuerdo con Chothia;

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 seleccionada de SEQ ID NO: 1; una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 10, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 11, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 32 de acuerdo con Kabat;

(c) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 de la SEQ ID NO: 224, una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 5, y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 13, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 14, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 33 de acuerdo con Chothia; o

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 de la SEQ ID NO: 224; una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 10, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 11, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 32 de acuerdo con Kabat.

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 de la SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 5, y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 13, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 14, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 33 de acuerdo con Chothia.

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 de la SEQ ID NO: 1; una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 10, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 11, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 32 de acuerdo con Kabat.

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 de la SEQ ID NO: 224, una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 5, y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 13, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 14, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 33 de acuerdo con Chothia.

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 de la SEQ ID NO: 224; una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2;

y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 10, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 11, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 32 de acuerdo con Kabat.

5 En una realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo humanizada. En otra realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo monoespecífica. En aún otra realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo biespecífica.

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 incluye:

10 (i) una región variable de cadena pesada (VH) que incluye una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 seleccionada de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 224; una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL) que incluye una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 10, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 11, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 32, de acuerdo con Kabat.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 incluye:

15 (i) una región variable de cadena pesada (VH) que incluye una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 seleccionada de SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 224; una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 5, y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y

20 (ii) una región variable de cadena ligera (VL) que incluye una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 13, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 14, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 33, de acuerdo con Chothia.

En una realización, el marco variable de cadena ligera o cadena pesada (por ejemplo, la región que abarca por lo menos FR1, FR2, FR3, y opcionalmente FR4) de la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se puede seleccionar de:

25 (a) un marco variable de cadena ligera o pesada que incluye por lo menos 80%, 85%, 87%, 90%, 92%, 93%, 95%, 97%, 98%, o preferiblemente 100% de los residuos de aminoácidos de un marco variable de cadena ligera o pesada humano, por ejemplo, un residuo de marco variable de cadena ligera o pesada de un anticuerpo maduro humano, una secuencia de línea germinal humana, o una secuencia de consenso humana; (b) un marco variable de cadena ligera o pesada que incluye desde 20% hasta 80%, 40% a 60%, 60% a 90%, o 70% a 95% de los residuos de aminoácidos de un marco variable de cadena ligera o pesada humano, por ejemplo, un residuo de marco variable de cadena ligera o pesada de un anticuerpo maduro humano, una secuencia de línea germinal humana, o una
30 secuencia de consenso humana; (c) un marco no humano (por ejemplo, un marco de roedor); o (d) un marco no humano que se ha modificado, por ejemplo, para eliminar determinantes antigénicos o citotóxicos, por ejemplo, desinmunizado, o parcialmente humanizado. En una realización, la región de marco variable de cadena ligera o pesada (particularmente FR1, FR2 y/o FR3) incluye una secuencia de marco variable de cadena ligera o pesada por lo menos 70, 75, 80, 85, 87, 88, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99% idéntica o idéntica a marcos de un segmento VL o
35 VH de un gen de la línea germinal humana.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 como se define en las reivindicaciones comprende un dominio variable de cadena pesada que tiene por lo menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, diez, quince, veinte o más cambios, por ejemplo, sustituciones de aminoácidos o supresiones, de una secuencia de aminoácidos de BAP049-chi-HC, por ejemplo, la secuencia de aminoácidos de la región FR en la región variable completa, por
40 ejemplo, mostrada en las Figuras 9A-9B, o SEQ ID NO: 18, 20, 22 o 30. En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende un dominio variable de cadena pesada que tiene uno o más de: E en la posición 1, V en la posición 5, A en la posición 9, V en la posición 11, K en la posición 12, K en la posición 13, E en la posición 16, L en la posición 18, R en la posición 19, I o V en la posición 20, G en la posición 24, I en la posición 37, A o S en la posición 40, T en la posición 41, S en la posición 42, R en la posición 43, M o L en la posición 48, V o F en la posición 68, T en la posición 69, I en la posición 70, S en la posición 71, A o R en la posición 72, K o N en la posición 74, T o K en la posición 76, S o N en la posición 77, L en la posición 79, L en la posición 81, E o Q en la posición 82, M en la posición 83, S o N en la posición 84, R en la posición 87, A en la posición 88, o T en la posición 91 de secuencia de aminoácidos de BAP049-chi-HC, por ejemplo, la secuencia de aminoácidos de la FR en la región variable completa, por ejemplo, mostrada en las Figuras 9A-9B, o SEQ ID NO: 18, 20, 22 o 30.

50 Alternativamente, o en combinación con las sustituciones de cadena pesada de BAP049-chi-HC descritas en este documento, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 como se define en las reivindicaciones comprende un dominio variable de cadena ligera que tiene por lo menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, diez, quince, veinte o más cambios de aminoácido, por ejemplo, sustituciones de aminoácidos o supresiones, de una secuencia de aminoácidos de BAP049-chi-LC, por ejemplo, la secuencia de aminoácidos mostrada en las Figuras 10A-10B, o
55 SEQ ID NO: 24 o 26. En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende un dominio variable de cadena pesada que tiene uno o más de: E en la posición 1, V en la posición 2, Q en la posición 3, L en la posición 4, T en la posición 7, D o L o A en la posición 9, F o T en la posición 10, Q en la posición 11, S o P en la posición 12, L o A en la posición 13, S en la posición 14, P o L o V en la posición 15, K en la posición 16, Q o D en la posición 17,

- 5 R en la posición 18, A en la posición 19, S en la posición 20, I o L en la posición 21, T en la posición 22, L en la posición 43, K en la posición 48, A o S en la posición 49, R o Q en la posición 51, Y en la posición 55, I en la posición 64, S o P en la posición 66, S en la posición 69, Y en la posición 73, G en la posición 74, E en la posición 76, F en la posición 79, N en la posición 82, N en la posición 83, L o I en la posición 84, E en la posición 85, S o P en la posición 86, D en la posición 87, A o F o I en la posición 89, T o Y en la posición 91, F en la posición 93, o Y en la posición 102 de la secuencia de aminoácidos de BAP049-chi-LC, por ejemplo, la secuencia de aminoácidos mostrada en las Figuras 10A-10B, o SEQ ID NO: 24 o 26.
- 10 En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 incluye una, dos, tres, o cuatro regiones de marco de cadena pesada (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos VHFV mostrada en la Tabla 2, o codificada por la secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 2), o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma.
- 15 En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 incluye una, dos, tres, o cuatro regiones de marco de cadena ligera (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos VLFV mostrada en la Tabla 2, o codificada por la secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 2), o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma.
- 20 En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 incluye una, dos, tres, o cuatro regiones de marco de cadena pesada (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos VHFV mostrada en la Tabla 2, o codificada por la secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 2), o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma; y una, dos, tres, o cuatro regiones de marco de cadena ligera (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos VLFV mostrada en la Tabla 2, o codificada por la secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 2), o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma.
- 25 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende la región de marco de cadena pesada 1 (VHFV1) de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E (por ejemplo, SEQ ID NO: 147). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de marco de cadena pesada 1 (VHFV1) de BAP049-hum14 o BAP049-hum15 (por ejemplo, SEQ ID NO: 151).
- 30 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende la región de marco de cadena pesada 2 (VHFV2) de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum09, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, o BAP049-Clone-E (por ejemplo, SEQ ID NO: 153). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de marco de cadena pesada 2 (VHFV2) de BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum08, BAP049-hum10, BAP049-hum14, BAP049-hum15, o BAP049-Clone-D (por ejemplo, SEQ ID NO: 157). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de marco de cadena pesada 2 (VHFV2) de BAP049-hum16 (por ejemplo, SEQ ID NO: 160).
- 35 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende la región de marco de cadena pesada 3 (VHFV3) de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum09, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, o BAP049-Clone-E (por ejemplo, SEQ ID NO: 162). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de marco de cadena pesada 3 (VHFV3) de BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum08, BAP049-hum10, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, o BAP049-Clone-D (por ejemplo, SEQ ID NO: 166).
- 40 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende la región de marco de cadena pesada 4 (VHFV4) de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E (por ejemplo, SEQ ID NO: 169).
- 45 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende la región de marco de cadena liviana 1 (VLFV1) de BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum15, BAP049-hum16, o BAP049-Clone-C (por ejemplo, SEQ ID NO: 174). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de marco de cadena liviana 1 (VLFV1) de BAP049-hum01, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum07, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum14, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E (por ejemplo, SEQ ID NO: 177). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de marco de cadena liviana 1 (VLFV1) de BAP049-hum06 (por ejemplo, SEQ ID NO: 181). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de marco de cadena liviana 1 (VLFV1) de BAP049-hum13 (por ejemplo, SEQ ID NO: 183). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de marco de cadena liviana 1 (VLFV1) de BAP049-hum02, BAP049-hum03, o BAP049-hum12 (por ejemplo, SEQ ID NO: 185).
- 50 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende la región de marco de cadena liviana 2 (VLFV2) de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum06, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-

5 Clone-B, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E (por ejemplo, SEQ ID NO: 187). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de marco de cadena liviana 2 (VLFW2) de BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum07, BAP049-hum13, o BAP049-Clone-C (por ejemplo, SEQ ID NO: 191). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de marco de cadena liviana 2 (VLFW2) de BAP049-hum12 (por ejemplo, SEQ ID NO: 194).

10 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende la región de marco de cadena liviana 3 (VLFW3) de BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E (por ejemplo, SEQ ID NO: 196). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de marco de cadena liviana 3 (VLFW3) de BAP049-hum02 o BAP049-hum03 (por ejemplo, SEQ ID NO: 200). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de marco de cadena liviana 3 (VLFW3) de BAP049-hum01 o BAP049-Clone-A (por ejemplo, SEQ ID NO: 202). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de marco de cadena liviana 3 (VLFW3) de BAP049-hum04, BAP049-hum05, o BAP049-Clone-B (por ejemplo, SEQ ID NO: 205).

15 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende la región de marco de cadena liviana 4 (VLFW4) de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E (por ejemplo, SEQ ID NO: 208).

20 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende las regiones de marco de cadena pesada 1-3 de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum09, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, o BAP049-Clone-E (por ejemplo, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153 (VHFW2), y SEQ ID NO: 162 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones de marco de cadena pesada 1-3 de BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum08, BAP049-hum10, o BAP049-Clone-D (por ejemplo, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 157 (VHFW2), y SEQ ID NO: 166 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones de marco de cadena pesada 1-3 de BAP049-hum14 o BAP049-hum15 (por ejemplo, SEQ ID NO: 151 (VHFW1), SEQ ID NO: 157 (VHFW2), y SEQ ID NO: 166 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones de marco de cadena pesada 1-3 de BAP049-hum16 (por ejemplo, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 160 (VHFW2), y SEQ ID NO: 166 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende adicionalmente la región de marco de cadena pesada 4 (VHFW4) de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E (por ejemplo, SEQ ID NO: 169).

35 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende las regiones de marco de cadena ligera 1-3 de BAP049-hum01 o BAP049-Clone-A (por ejemplo, SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), y SEQ ID NO: 202 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones de marco de cadena ligera 1-3 de BAP049-hum02 o BAP049-hum03 (por ejemplo, SEQ ID NO: 185 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), y SEQ ID NO: 200 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones de marco de cadena ligera 1-3 de BAP049-hum04, BAP049-hum05, o BAP049-Clone-B (por ejemplo, SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 191 (VLFW2), y SEQ ID NO: 205 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones de marco de cadena ligera 1-3 de BAP049-hum06 (por ejemplo, SEQ ID NO: 181 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones de marco de cadena ligera 1-3 de BAP049-hum07 (por ejemplo, SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 191 (VLFW2), y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones de marco de cadena ligera 1-3 de BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum15, BAP049-hum16, o BAP049-Clone-C (por ejemplo, SEQ ID NO: 174 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones de marco de cadena ligera 1-3 de BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum14, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E (por ejemplo, SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones de marco de cadena ligera 1-3 de BAP049-hum12 (por ejemplo, SEQ ID NO: 185 (VLFW1), SEQ ID NO: 194 (VLFW2), y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones de marco de cadena ligera 1-3 de BAP049-hum13 (por ejemplo, SEQ ID NO: 183 (VLFW1), SEQ ID NO: 191 (VLFW2), y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende adicionalmente la región de marco de cadena liviana 4 (VLFW4) de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E (por ejemplo, SEQ ID NO: 208).

60 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende las regiones de marco de cadena pesada 1-3 de BAP049-hum01 o BAP049-Clone-A (por ejemplo, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende las regiones de marco de cadena pesada 1-3 de BAP049-hum15 (por ejemplo, SEQ ID NO: 151 (VHFW1), SEQ ID NO: 157 (VHFW2), y SEQ ID NO: 166 (VHFW3)) y las regiones de marco de cadena ligera 1-3 de BAP049-hum15 (por ejemplo, SEQ ID NO: 174 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).

- 5 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende las regiones de marco de cadena pesada 1-3 de BAP049-hum16 (por ejemplo, SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 160 (VHFW2), y SEQ ID NO: 166 (VHFW3)) y las regiones de marco de cadena ligera 1-3 de BAP049-hum16 (por ejemplo, SEQ ID NO: 174 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2), y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).

- 10 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende adicionalmente la región de marco de cadena pesada 4 (VHFW4) de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E (por ejemplo, SEQ ID NO: 169) y la región de marco de cadena liviana 4 (VLFW4) de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E (por ejemplo, SEQ ID NO: 208).

- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende una región de marco de cadena pesada que tiene una combinación de regiones de marco FW1, FW2 y FW3 como se muestra en las Figuras 5 o 7.
- 20 En otra realización, la molécula de anticuerpo comprende una región de marco de cadena liviana que tiene una combinación de regiones de marco FW1, FW2 y FW3 como se muestra en las Figuras 5 o 7. En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región de marco de cadena pesada que tiene una combinación de regiones de marco FW1, FW2 y FW3 como se muestra en las Figuras 5 o 7, y una región de marco de cadena liviana que tiene una combinación de regiones de marco FW1, FW2 y FW3 como se muestra en las Figuras 5 o 7.
- 25

- En una realización, el dominio variable de cadena pesada o ligera, o ambas, de la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 como se define en las reivindicaciones incluye una secuencia de aminoácidos, que es sustancialmente idéntica a un aminoácido divulgado en este documento, por ejemplo, por lo menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntico a una región variable de un anticuerpo descrito en este documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E; o como se describe en la Tabla 1, o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o que difiere de por lo menos 1 o 5 residuos, pero menor de 40, 30, 20, o 10 residuos, de una región variable de un anticuerpo descrito en este documento.
- 30
- 35

- En una realización, la región variable de cadena pesada o ligera, o ambas, de la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 como se define en las reivindicaciones incluye una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácidos nucleicos descrita en este documento o un ácido nucleico que se hibrida a una secuencia de ácidos nucleicos descrita en este documento (por ejemplo, una secuencia de ácidos nucleicos como se muestra en la Tablas 1 y 2) o su complemento, por ejemplo, bajo rigurosidad baja, rigurosidad media, o rigurosidad alta, u otra condición de hibridación descrita en este documento.
- 40

- En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es como se define en las reivindicaciones y comprende por lo menos una, dos, tres, o cuatro regiones de unión a antígeno, por ejemplo, las regiones variables, que tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, o que difiere en no más de 1, 2, 5, 10, o 15 residuos de aminoácidos de las secuencias mostradas en la Tabla 1. En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es como se define en las reivindicaciones e incluye un dominio VH y/o VL codificado por un ácido nucleico que tiene una secuencia de nucleótidos como se establece en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, o que difiere en no más de 3, 6, 15, 30, o 45 nucleótidos de las secuencias mostradas en la Tabla 1.
- 45
- 50

- En aún otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es como se define en las reivindicaciones y comprende por lo menos una, dos, o tres CDR de una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o supresiones, por ejemplo, sustituciones conservadas). En aún otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es como se define en las reivindicaciones y comprende por lo menos una, dos, o tres CDR de una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más
- 55
- 60

sustituciones, inserciones o supresiones, por ejemplo, sustituciones conservadas). En aún otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es como se define en las reivindicaciones y comprende por lo menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR de las regiones variables de cadena pesada y ligera que tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en la Tabla 1), o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o supresiones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es como se define en las reivindicaciones y comprende por lo menos una, dos, o tres CDR y/o bucles hipervariables de una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo descrito en este documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E, como se resume en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o supresiones, por ejemplo, sustituciones conservadas). En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es como se define en las reivindicaciones y comprende por lo menos una, dos, o tres CDR y/o bucles hipervariables de una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo descrito en este documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E, como se resume en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o supresiones, por ejemplo, sustituciones conservadas). En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es como se define en las reivindicaciones y comprende todos los seis CDR y/o bucles hipervariables descritos en este documento, por ejemplo, descritos en la Tabla 1.

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es como se define en las reivindicaciones y tiene una región variable que es idéntica en secuencia, o que difiere en 1, 2, 3, o 4 aminoácidos de una región variable descrita en este documento (por ejemplo, una región FR divulgada en este documento).

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es un anticuerpo completo o fragmento del mismo (por ejemplo, un Fab, F(ab')₂, Fv, o un fragmento Fv de cadena sencilla (scFv)). En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo con única especificidad. La molécula de anticuerpo de anti-PD-1 también puede ser una molécula de anticuerpo humanizada, quimérica, camélida, de tiburón o generada in vitro. En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la misma es una molécula de anticuerpo humanizada. Las cadenas pesada y ligera de la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 pueden ser de longitud completa (por ejemplo, un anticuerpo puede incluir por lo menos una, y preferiblemente dos, cadenas pesadas completas, y por lo menos una, y preferiblemente dos, cadenas ligeras completas) o puede incluir un fragmento de unión a antígeno (por ejemplo, un Fab, F(ab')₂, Fv, un fragmento Fv de cadena sencilla, un anticuerpo de dominio único, un diacuerpo (dAb), un anticuerpo bivalente, o anticuerpo biespecífico o fragmento del mismo, una sola variante de dominio del mismo, o un anticuerpo de camélido).

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es en la forma de una molécula de anticuerpo biespecífica o multiespecífica. En una realización, la molécula de anticuerpo biespecífica tiene una primera especificidad de unión para PD-1 y una segunda especificidad de unión para TIM-3, LAG-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, CEACAM-3, y/o CEACAM-5), PD-L1 o PD-L2. En una realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 y TIM-3. En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 y LAG-3. En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 y CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, CEACAM-3, y/o CEACAM-5). En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 y CEACAM-1. En aún otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 y CEACAM-5. En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 y PD-L1. En aún otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 y PD-L2. Cualquier combinación de las moléculas anteriormente mencionadas se pueden hacer en una molécula de anticuerpo multiespecífica, por ejemplo, un anticuerpo triespecífico que incluye una primera especificidad de unión a PD-1, y una segunda y tercera especificidad de unión a uno o más de: TIM-3, LAG-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, CEACAM-3, o CEACAM-5), PD-L1 o PD-L2.

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se utiliza en combinación con una molécula biespecífica que comprende uno o más de: TIM-3, LAG-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, CEACAM-3, o CEACAM-5), PD-L1 o PD-L2. En una realización, la molécula de anticuerpo biespecífica utilizada en combinación se une a CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, CEACAM-3, y/o CEACAM-5) y LAG-3. En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífica utilizada en combinación se une a CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, CEACAM-3, y/o CEACAM-5) y TIM-3. En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífica utilizada en combinación se une a LAG-3 y TIM-3.

En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 tiene una región constante de cadena pesada (Fc) seleccionada de, por ejemplo, las regiones constantes de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, y IgE; particularmente, escogidas de, por ejemplo, las regiones constantes de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3, y IgG4, más particularmente, la región constante de cadena pesada de IgG1 o IgG2 (por ejemplo, IgG1 humano, IgG2 o IgG4). En una realización, la región constante de cadena pesada es IgG1 humano. En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 tiene una región constante de cadena ligera seleccionada de, por ejemplo, las regiones constantes de cadena ligeras de capa o lambda, preferiblemente kappa (por ejemplo, kappa humana). En una realización, la región constante se altera, por ejemplo, muta, para modificar las propiedades de la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 (por ejemplo, para aumentar y reducir uno o más de: unión del receptor de FC, glicosilación de anticuerpos, el número de residuos de cisteína, función de célula efectora, o función de complemento). Por ejemplo, la región constante se muta en las posiciones 296 (M a Y), 298 (S a T), 300 (T a E), 477 (H a K) y 478 (N a F) para alterar la unión del receptor de FC (por ejemplo, las posiciones mutadas corresponden a las posiciones 132 (M a Y), 134 (S a T), 136 (T a E), 313 (H a K) y 314 (N a F) de la SEQ ID NOs: 212 o 214; o posiciones 135 (M a Y), 137 (S a T), 139 (T a E), 316 (H a K) y 317 (N a F) de la SEQ ID NOs: 215, 216, 217 o 218). En otra realización, la región constante de cadena pesada de un IgG4, por ejemplo, un IgG4 humano, se muta en la posición 228 de acuerdo con la numeración de la UE (por ejemplo, S a P), por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3. En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 comprenden un IgG4 humano mutado en la posición 228 de acuerdo con la numeración de la UE (por ejemplo, S a P), por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3; y una región constante de cadena ligera kappa, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3. En todavía otra realización, la región constante de cadena pesada de un IgG1, por ejemplo, un IgG1 humano, se muta en una o más de la posición 297 de acuerdo con la numeración de la UE (por ejemplo, N a A), posición 265 de acuerdo con la numeración de la UE (por ejemplo, D a A), posición 329 de acuerdo con la numeración de la UE (por ejemplo, P a A), posición 234 de acuerdo con la numeración de la UE (por ejemplo, L a A), o posición 235 de acuerdo con la numeración de la UE (por ejemplo, L a A), por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3. En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 comprenden un IgG1 humano mutado en una o más de las posiciones mencionadas anteriormente, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3; y una región constante de cadena ligera kappa, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3.

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se aísla o es recombinante.

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es una molécula de anticuerpo humanizada.

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 tiene una puntuación de riesgo basada en análisis de epítipo de células T de menos de 700, 600, 500, 400 o menor.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es una molécula de anticuerpo humanizada y tiene una puntuación de riesgo basada en análisis de epítipo de células T de 300 a 700, 400 a 650, 450 a 600, o una puntuación de riesgo como se describe en este documento.

La divulgación también presenta una molécula de ácido nucleico que comprende una o ambas secuencias de nucleótidos que codifican regiones variables de cadena pesada y ligera, CDR, bucles hipervariables, regiones de marco de las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, como se describe en este documento. En ciertas realizaciones, la secuencia de nucleótidos que codifica la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 es codón optimizado. Por ejemplo, la divulgación presenta un primer y segundo ácido nucleico que codifica regiones variables de cadena pesada y ligera, respectivamente, de una molécula de anticuerpo de anti-PD-1 seleccionada de uno o más de, por ejemplo, cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E, como se resume en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma. Por ejemplo, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos como se establece en la Tablas 1 y 2, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, o que difiere en no más de 3, 6, 15, 30, o 45 nucleótidos de las secuencias mostradas en la Tablas 1 y 2).

En otras realizaciones, el molécula de ácido nucleico es como se define en las reivindicaciones y comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable de cadena pesada y/o una región constante de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E; o como se describe en la Tabla 1; o la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.

En otras realizaciones, el molécula de ácido nucleico es como se define en las reivindicaciones y comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable de cadena ligera y/o una región constante de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E; o como se describe en la Tabla 1; o la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.

- 5 Las secuencias de nucleótidos mencionadas anteriormente que codifican el dominio variable de cadena pesada y ligera de anti-PD-1 y regiones constantes pueden estar presentes en una molécula de ácido nucleico separada, o en la misma molécula de ácido nucleico. En ciertas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia líder, por ejemplo, una secuencia líder como se muestra en la Tabla 4, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma.
- 10 En ciertas realizaciones, el molécula de ácido nucleico es como se define en las reivindicaciones y comprende una secuencia de nucleótidos que codifica por lo menos una, dos, o tres CDR, o bucles hipervariables, de una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o supresiones, por ejemplo, sustituciones conservadas).
- 15 En otra realización, el molécula de ácido nucleico es como se define en las reivindicaciones y comprende una secuencia de nucleótidos que codifica por lo menos una, dos, o tres CDR, o bucles hipervariables, de una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o supresiones, por ejemplo, sustituciones conservadas).
- 20 En aún otra realización, el molécula de ácido nucleico es como se define en las reivindicaciones y comprende una secuencia de nucleótidos que codifica por lo menos una, dos, tres, cuatro, cinco, o seis CDR, o bucles hipervariables, de las regiones variables de cadena pesada y ligera que tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o supresiones, por ejemplo, sustituciones conservadas).
- 25 En una realización, el molécula de ácido nucleico es como se define en las reivindicaciones e incluye una secuencia de nucleótidos que codifica una molécula de anticuerpo de anti-PD-1 que incluye una sustitución en la CDR3 de cadena ligera en la posición 102 de la región variable ligera, por ejemplo, una sustitución de una cisteína a tirosina, o un residuo de cisteína a serina, en la posición 102 de la región variable ligera de acuerdo con la Tabla 1 (por ejemplo, SEQ ID NO: 16 o 24 para murino o quimérica, no modificada; o cualquiera de las SEQ ID NOs: 34, 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74, o 78 para una secuencia modificada).
- 30 En otra realización, el molécula de ácido nucleico es como se define en las reivindicaciones e incluye una o más regiones de marco de cadena pesada (por ejemplo, cualquiera de VHFw1 (tipo a), VHFw1 (tipo b), VHFw2 (tipo a), VHFw2 (tipo b), VHFw2 (tipo c), VHFw3 (tipo a), VHFw3 (tipo b), o VHFw4, o cualquier combinación de las mismas, por ejemplo, una combinación de marco como se describe en este documento) para cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E, como se resume en la Tabla 1 y 2, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma. Por ejemplo, la molécula de ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos como se establece en la Tablas 1 y 2, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, o que difiere en no más de 3, 6, 15, 30, o 45 nucleótidos de las secuencias mostradas en la Tablas 1 y 2).
- 35 40
- 45 En otra realización, el molécula de ácido nucleico es como se define en las reivindicaciones e incluye una o más regiones de marco de cadena liviana (por ejemplo, cualquiera de VLFw1 (tipo a), VLFw1 (tipo b), VLFw1 (tipo c), VLFw1 (tipo d), VLFw1 (tipo e), VLFw2 (tipo a), VLFw2 (tipo b), VLFw2 (tipo c), VLFw3 (tipo a), VLFw3 (tipo b), VLFw3 (tipo c), VLFw3 (tipo d), o VLFw4, o cualquier combinación de las mismas, por ejemplo, una combinación de marco como se describe en este documento) para cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, o BAP049-Clone-E, como se resume en la Tabla 1 y 2, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma. Por ejemplo, la molécula de ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos como se establece en la Tablas 1 y 2, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, o que difiere en no más de 3, 6, 15, 30, o 45 nucleótidos de las secuencias mostradas en la Tablas 1 y 2).
- 50
- 55 En otra realización, la molécula de ácido nucleico es como se define en las reivindicaciones e incluye una o más regiones de marco de cadena pesada y una o más regiones de marco de cadena liviana como se describe en este documento. Las regiones de marco de cadena pesada y ligera pueden estar presentes en el mismo vector o vectores separados.

En otro aspecto, la solicitud presenta células anfitrionas y vectores que contienen los ácidos nucleicos descritos en este documento. Los ácidos nucleicos pueden estar presentes en un vector único o vectores separados presentes en la misma célula anfitriona o célula anfitriona separada. La célula anfitriona puede ser una célula eucariota, por ejemplo, una célula de mamífero, una célula de insectos, una célula de levadura, o una célula procariota, por ejemplo, E. coli. Por ejemplo, la célula de mamífero puede ser una célula cultivada o una estirpe celular. células de mamíferos de ejemplo incluyen estirpes celulares linfocíticas (por ejemplo, NSO), células de ovario de hámster chino (CHO), células COS, células ovocitarias, y células de un animal transgénico, por ejemplo, célula epitelial mamaria.

En un aspecto, la divulgación presenta un método para proporcionar una molécula de anticuerpo descrita en este documento. El método incluye: proporcionar un antígeno de PD-1 (por ejemplo, un antígeno que comprende por lo menos una porción de un epítipo de PD-1); obtener una molécula de anticuerpo que se une específicamente al polipéptido de Pd-1; y evaluar si la molécula de anticuerpo se une específicamente al polipéptido de Pd-1, o evaluar la eficacia de la molécula de anticuerpo en modular, por ejemplo, inhibir, la actividad de la PD- 1. El método puede incluir adicionalmente administrar la molécula de anticuerpo a un sujeto, por ejemplo, un animal humano o no humano.

En otro aspecto, la divulgación proporciona, composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticas, que incluyen un portador, excipiente o estabilizador farmacéuticamente aceptable, y por lo menos una de las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 descritas en este documento. En una realización, la composición, por ejemplo, la composición farmacéutica, incluye una combinación de la molécula de anticuerpo como se menciona en las reivindicaciones y uno o más agentes, por ejemplo, un agente terapéutico u otra molécula de anticuerpo, como se describe en este documento. En una realización, la molécula de anticuerpo se conjuga a una etiqueta o un agente terapéutico.

Las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 divulgadas en este documento pueden inhibir, reducir o neutralizar una o más actividades de PD-1, lo que resulta en el bloqueo o reducción de un punto de control inmunitario. En una realización, la molécula de anticuerpo como se menciona en las reivindicaciones resulta en uno o más de: un aumento en linfocitos infiltrantes de tumor, un aumento en proliferación mediada por el receptor de células T, una disminución en evasión inmunitaria por células cancerosas, restauración de la función de célula efectora (por ejemplo, uno o más de proliferación de células T, secreción de IFN- γ o función citolítica), inhibición de función de células T reguladoras, o un efecto sobre la actividad de múltiples tipos de células, tales como célula T reguladora, células T efectoras y células NK). Por lo tanto, dichas moléculas de anticuerpo se pueden utilizar para tratar o evitar trastornos en los que se desea mejorar una respuesta inmunitaria en un sujeto.

Usos de las moléculas de anticuerpo anti-PD-1

De acuerdo con lo anterior, en otro aspecto, se proporciona un método para modular una respuesta inmunitaria en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una molécula de anticuerpo de anti-PD-1 divulgada en este documento (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de una molécula de anticuerpo de anti-PD-1), sola o en combinación con uno o más agentes o procedimientos, de tal manera que la respuesta inmunitaria en el sujeto se modula. En una realización, la molécula de anticuerpo mejora, estimula o aumenta la respuesta inmunitaria en el sujeto. El sujeto puede ser un mamífero, por ejemplo, un primate, preferiblemente un primate mayor, por ejemplo, un humano (por ejemplo, un paciente que tiene, o está en riesgo de tener, un trastorno divulgado en este documento). En una realización, el sujeto está en necesidad de mejorar una respuesta inmunitaria. En una realización, el sujeto tiene, o está en riesgo de tener un trastorno divulgado en este documento, por ejemplo, un cáncer o un trastorno infeccioso como se describe en este documento. En ciertas realizaciones, el sujeto está, o está en riesgo de estar, inmunocomprometido. Por ejemplo, el sujeto está sometido o se ha sometido a un tratamiento quimioterapéutico y/o terapia de radiación. Alternativamente, o en combinación, el sujeto está, o está en riesgo de estar, inmunocomprometido como resultado de una infección.

En un aspecto, se proporciona un método para tratar (por ejemplo, uno o más de reducir, inhibir, o ralentizar la progresión) un cáncer o un tumor en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una molécula de anticuerpo de anti-PD-1 descrita en este documento, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de una molécula de anticuerpo de anti-PD-1, sola o en combinación con uno o más agentes o procedimientos. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un modulador de una molécula coestimuladora (por ejemplo, un agonista de una molécula coestimuladora) o un modulador de una molécula inhibidora (por ejemplo, un inhibidor de un inhibidor de punto de control inmunitario), por ejemplo, como se describe en este documento.

En ciertas realizaciones, el cáncer tratado con la molécula de anticuerpo de anti-PD-1, incluye, pero no se limita a, un tumor sólido, un cáncer hematológico (por ejemplo, leucemia, linfoma, mieloma, por ejemplo, mieloma múltiple), y una lesión metastásica. En una realización, el cáncer es un tumor sólido. Ejemplos de tumores sólidos incluyen malignidades, por ejemplo, sarcomas y carcinomas, por ejemplo, adenocarcinomas de los diversos sistemas de órganos, tales como aquellos que afectan el pulmón, mama, ovario, linfoides, gastrointestinal (por ejemplo, colon), anal, genitales y tracto genitourinario (por ejemplo, renal, urotelial, células de vejiga, próstata), faringe, SNC (por ejemplo, cerebro, células neuronales o gliales), cabeza y cuello, piel (por ejemplo, melanoma), y páncreas, así como también adenocarcinomas que incluyen malignidades tales como cánceres de colon, cáncer rectal, carcinoma de

células renales, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células no microcíticas, cáncer del intestino delgado y cáncer del esófago. El cáncer puede estar en una etapa temprana, intermedia, tardía o cáncer metastásico.

5 En una realización, el cáncer se selecciona de un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no microcíticas (NSCLC) (por ejemplo, un NSCLC con histología epidermoide y/o no epidermoide, o un adenocarcinoma de NSCLC)), un melanoma (por ejemplo, un melanoma avanzado), un cáncer renal (por ejemplo, un carcinoma de célula renal), un cáncer de hígado, un mieloma (por ejemplo, un mieloma múltiple), un cáncer de próstata, un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama que no expresa uno, dos o todos de receptor de estrógeno, receptor de progesterona, o Her2/neu, por ejemplo, un cáncer de mama negativo triple), un cáncer colorrectal, un cáncer pancreático, un cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de célula epidermoide de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer anal, cáncer gastroesofágico, cáncer de tiroides, cáncer cervical, una enfermedad linfoproliferativa (por ejemplo, una enfermedad linfoproliferativa posterior a trasplante) o un cáncer hematológico, linfoma de células T, linfoma de células B, una linfoma no Hodgkin, o una leucemia (por ejemplo, una leucemia mieloide o una leucemia linfoide).

10 En otra realización, el cáncer se selecciona de un carcinoma (por ejemplo, carcinoma avanzado o metastásico), melanoma o un carcinoma de pulmón, por ejemplo, un carcinoma de pulmón de célula no microcítica.

15 En una realización, el cáncer es un cáncer de pulmón, por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no microcíticas o carcinoma de pulmón de célula microcítica.

20 En una realización, el cáncer es un melanoma, por ejemplo, un melanoma avanzado. En una realización, el cáncer es un melanoma avanzado o no resecable que no responde a otras terapias. En otras realizaciones, el cáncer es un melanoma con una mutación BRAF (por ejemplo, una mutación BRAF V600). En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra después de tratamiento con un anticuerpo anti-CTLA4 (por ejemplo, ipilimumab) con o sin un inhibidor BRAF (por ejemplo, vemurafenib o dabrafenib).

En otra realización, el cáncer es un hepatocarcinoma, por ejemplo, un hepatocarcinoma avanzado, con o sin una infección viral, por ejemplo, una hepatitis vírica crónica.

25 En otra realización, el cáncer es un cáncer de próstata, por ejemplo, un cáncer de próstata avanzado.

En aún otra realización, el cáncer es un mieloma, por ejemplo, mieloma múltiple.

En aún otra realización, el cáncer es un cáncer renal, por ejemplo, un carcinoma de célula renal (RCC) (por ejemplo, un RCC metastásico o carcinoma de célula renal de células claras (CCRCC)).

30 En una realización, el microentorno de cáncer tiene un nivel elevado de expresión de PD-L1. Alternativamente, o en combinación, el microentorno de cáncer puede tener expresión de IFN γ y/o CD8 en aumento.

35 En algunas realizaciones, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, un tumor que tiene uno o más del alto nivel o expresión de PD-L1, o que es Linfocito Infiltrante de Tumor (TIL)+ (por ejemplo, que tiene un número en aumento de TIL), o ambos. En ciertas realizaciones, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, un tumor que tiene alto nivel o expresión de PD-L1 y que es TIL+. En algunas realizaciones, los métodos descritos en este documento incluyen adicionalmente identificar un sujeto con base en tener un tumor que tiene uno o más del alto nivel o expresión de PD-L1, o que es TIL+, o ambos. En ciertas realizaciones, los métodos descritos en este documento incluyen adicionalmente identificar un sujeto con base en tener un tumor que tiene alto nivel o expresión de PD-L1 y que es TIL+. En algunas realizaciones, los tumores que son TIL+ son positivos para CD8 e IFN γ . En algunas realizaciones, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, un alto porcentaje de células que son positivas para uno, dos o más de PD-L1, CD8, y/o IFN γ . En ciertas realizaciones, el sujeto tiene o se identifica que tiene un alto porcentaje de células que son positivas para todos de PD-L1, CD8, e IFN γ .

40 En algunas realizaciones, los métodos descritos en este documento incluyen adicionalmente identificar un sujeto con base en tener un alto porcentaje de células que son positivas para uno, dos o más de PD-L1, CD8, y/o IFN γ . En ciertas realizaciones, los métodos descritos en este documento incluyen adicionalmente identificar un sujeto con base en el que tiene un alto porcentaje de células que son positivas para todos de PD-L1, CD8, e IFN γ . En algunas realizaciones, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, uno, dos o más de PD-L1, CD8, y/o IFN γ , y uno o más de un cáncer de pulmón, por ejemplo, cáncer de pulmón de célula epidermoide o adenocarcinoma de pulmón; un cáncer de cabeza y cuello; un cáncer cervical de célula epidermoide; un cáncer de estómago; un cáncer de esófago; un cáncer de tiroides; un melanoma, y/o un cáncer nasofaríngeo (NPC). En ciertas realizaciones, los métodos descritos en este documento describen adicionalmente identificar un sujeto con base en tener uno, dos o más de PD-L1, CD8, y/o IFN γ , y uno o más de un cáncer de pulmón, por ejemplo, cáncer de pulmón de célula epidermoide o adenocarcinoma de pulmón; un cáncer de cabeza y cuello; un cáncer cervical de célula epidermoide; un cáncer de estómago; un cáncer de tiroides; un melanoma, y o un cáncer nasofaríngeo.

55 Los métodos y composiciones divulgadas en este documento son útiles para tratar lesiones metastásicas asociadas con los cánceres mencionados anteriormente.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un anticuerpo de la invención para uso en un método para tratar una enfermedad infecciosa en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una molécula de anticuerpo anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más agentes o procedimientos. En una realización divulgada, la enfermedad infecciosa se selecciona de hepatitis (por ejemplo, infección por hepatitis C), o septicemia.

Aun adicionalmente, la divulgación proporciona un método para mejorar una respuesta inmunitaria a un antígeno en un sujeto, que comprende administrar al sujeto: (i) el antígeno; y (ii) se mejora una molécula de anticuerpo de anti-PD-1, de tal manera que una respuesta inmunitaria al antígeno en el sujeto. El antígeno puede ser, por ejemplo, un antígeno de tumor, un antígeno vírico, un antígeno bacteriano o un antígeno de un patógeno.

La molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se puede administrar al sujeto por vía sistémica (por ejemplo, por vía oral, por vía parenteral, por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía rectal, por vía intramuscular, por vía intraperitoneal, por vía intranasal, por vía transdérmica, o mediante inhalación o instalación intracavitaria), por vía tópica, o mediante aplicación a membranas de mucosa, tales como la nariz, garganta y tubos bronquiales.

Las dosificaciones y regímenes terapéuticos de la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se puede determinar por un experto. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra mediante inyección (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intravenosa) a una dosis de aproximadamente 1 a 30 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 5 a 25 mg/kg, aproximadamente 10 a 20 mg/kg, aproximadamente 1 a 5 mg/kg, o aproximadamente 3 mg/kg. El horario de dosificación puede variar de, por ejemplo, una vez a la semana a una vez cada 2, 3, o 4 semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra a una dosis desde aproximadamente 10 hasta 20 mg/kg cada dos semanas.

Terapias de combinación

Los métodos y composiciones descritas en este documento se pueden utilizar en combinación con otros agentes o modalidades terapéuticas. En una realización, los métodos descritos en este documento incluyen administrar al sujeto una molécula de anticuerpo de anti-PD-1 como se define en las reivindicaciones, en combinación con un agente o procedimiento o modalidad terapéutica, en una cantidad efectiva para tratar o evitar un trastorno. La molécula de anticuerpo de anti-PD-1 y el agente o procedimiento o modalidad terapéutica se puede administrar de forma simultánea o secuencial en cualquier orden. Se puede utilizar cualquier combinación y secuencia de las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 y otros agentes terapéuticos, procedimientos o modalidades (por ejemplo, como se describe en este documento). La molécula de anticuerpo y/u otros agentes terapéuticos, procedimientos o modalidades se pueden administrar durante periodos de trastorno activo, o durante un periodo de remisión o enfermedad menos activa. La molécula de anticuerpo se puede administrar antes del otro tratamiento, concurrentemente con el tratamiento, posterior al tratamiento, o durante remisión del trastorno.

En ciertas realizaciones, los métodos y composiciones descritas en este documento se administran en combinación con una o más de otras moléculas de anticuerpo, quimioterapia, otras terapias contra el cáncer (por ejemplo, terapias dirigidas contra el cáncer, terapia génica, terapia vírica, la terapia con ARN trasplante de médula ósea, nanoterapia, o fármacos oncolíticos), agentes citotóxicos, terapias de base inmunitaria (por ejemplo, citoquinas o terapias inmunitarias basadas en célula), procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, lumpectomía o mastectomía) o procedimientos de radiación, o una combinación de cualquiera de los anteriores. La terapia adicional puede estar en la forma de terapia de adyuvante o neoadyuvante. En algunas realizaciones, la terapia adicional es un inhibidor enzimático (por ejemplo, un inhibidor enzimático de molécula pequeña) o un inhibidor metastásico. Agentes citotóxicos de ejemplo que se pueden administrar en combinación incluyen agentes antimicrotúbulos, inhibidores de topoisomerasa, anti-metabolitos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antraciclinas, alcaloides de vinca, agentes intercalantes, agentes capaces de interferir con una ruta de transducción de señales, agentes que promueven la apoptosis, inhibidores del proteosoma, y radiación (por ejemplo, irradiación corporal local o completa (por ejemplo, irradiación gamma)). En otras realizaciones, la terapia adicional es cirugía o radiación, o una combinación de los mismos. En otras realizaciones, la terapia adicional es una terapia que dirige uno o más de ruta de PI3K/AKT/mTOR, un inhibidor de HSP90, o un inhibidor de tubulina.

Alternativamente, o en combinación con las combinaciones mencionadas anteriormente, los métodos y composiciones descritas en este documento se puede administrar en combinación con uno o más de: un inmunomodulador (por ejemplo, un activador de una molécula coestimuladora o un inhibidor de una molécula inhibidora, por ejemplo, una molécula de punto de control inmunitario); una vacuna, por ejemplo, una vacuna terapéutica contra el cáncer; u otras formas de inmunoterapia celular.

Combinaciones y usos no limitantes de ejemplo de las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 incluyen los siguientes.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un modulador de una molécula coestimuladora o una molécula inhibidora, por ejemplo, un ligando co-inhibidor o receptor.

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un modulador, por ejemplo, agonista, de una molécula coestimuladora. En una realización, el agonista de la molécula coestimuladora se selecciona de un agonista (por ejemplo, un anticuerpo agonista o fragmento de unión a antígeno del mismo, o

una fusión soluble) del ligando OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 o CD83.

5 En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un inhibidor de una molécula inhibidora (o punto de control inmunitario) seleccionada de PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, CEACAM-3, y/o CEACAM-5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y/o TGFR beta. La inhibición de una molécula inhibidora se puede realizar mediante inhibición en el nivel de ADN, ARN o proteína. En las realizaciones, un ácido nucleico inhibidor (por ejemplo, un ARNbc, ARNip o ARNhc), se puede utilizar para inhibir la expresión de una molécula inhibidora. En otras realizaciones, el inhibidor de una señal inhibidora es, un polipéptido, por ejemplo, un ligando soluble, o un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a la molécula inhibidora. En una realización, el inhibidor es un ligando soluble (por ejemplo, un CTLA- 4-Ig), o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une a PD-L1, PD-L2 o CTLA-4. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se puede administrar en combinación con un anticuerpo anti-CTLA-4, por ejemplo, ipilimumab, por ejemplo, para tratar un cáncer (por ejemplo, un cáncer seleccionado de: un melanoma, por ejemplo, un melanoma metastásico; un cáncer de pulmón, por ejemplo, un carcinoma de pulmón de célula no microcítica; o un cáncer de próstata). En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra después de tratamiento con un anticuerpo anti-CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab) con o sin un inhibidor BRAF (por ejemplo, vemurafenib o dabrafenib).

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-LAG-3 o fragmento de unión a antígeno del mismo.

20 En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-TIM-3 o fragmento de unión a antígeno del mismo.

En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-LAG-3 y un anticuerpo anti-TIM-3 (o fragmentos de unión a antígeno del mismo).

25 En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un inhibidor CEACAM (por ejemplo, inhibidor CEACAM-1 y/o CEACAM-5), por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM. En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un inhibidor CEACAM-1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo de anti-CEACAM-1. En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un inhibidor CEACAM-5, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-5.

30 La combinación de anticuerpos mencionada en este documento se puede administrar de forma separada, por ejemplo, como anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos separados, o unidos, por ejemplo, como una molécula de anticuerpo biespecífica o trispecífica. En una realización, un anticuerpo biespecífico que incluye una molécula de anticuerpo de anti-PD-1 y un anti-TIM-3, anti-CEACAM (por ejemplo, anti-CEACAM-1, CEACAM-3, y/o anti-CEACAM-5), o anticuerpo anti-LAG-3, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, se administra. En ciertas realizaciones, la combinación de anticuerpos mencionada en este documento se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en este documento (por ejemplo, un tumor sólido o una malignidad hematológica).

35 En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con una citoquina. La citoquina se puede administrar como una molécula de fusión para la molécula de anticuerpo de anti-PD-1, o como composiciones separadas. En una realización, el anticuerpo anti-PD-1 se administra en combinación con una, dos, tres o más citoquinas, por ejemplo, como una molécula de fusión o como composiciones separadas. En una realización, la citoquina es una interleuquina (IL) seleccionada de una, dos, tres o más de IL-1, IL-2, IL-12, IL-15 o IL-21. En una realización, una molécula de anticuerpo biespecífica tiene una primera especificidad de unión a un primer objetivo (por ejemplo, a PD-1), una segunda especificidad de unión a un segundo objetivo (por ejemplo, LAG-3 o TIM-3), y se une opcionalmente a un dominio de interleuquina (por ejemplo, IL-12) por ejemplo, IL-12 de longitud completa o una porción del mismo. En ciertas realizaciones, la combinación de molécula de anticuerpo de anti-PD-1 y la citoquina descritas en este documento se utilizan para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en este documento (por ejemplo, un tumor sólido).

40 En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un anticuerpo específico contra un HLA C, por ejemplo, un anticuerpo específico a receptores similares a inmunoglobulina de linfocitos citotóxicos (también mencionados en este documento como un "anticuerpo anti-KIR"). En ciertas realizaciones, la combinación de molécula de anticuerpo de anti-PD-1 y anticuerpo anti-KIR se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en este documento (por ejemplo, un tumor sólido, por ejemplo, un tumor sólido avanzado).

55 En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con una inmunoterapia celular (por ejemplo, Provenge® (por ejemplo, Sipuleucel-T)), y opcionalmente en combinación con ciclofosfamida. En ciertas realizaciones, la combinación de molécula de anticuerpo de anti-PD-1, Provenge® y/o ciclofosfamida se

utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en este documento (por ejemplo, un cáncer de próstata, por ejemplo, un cáncer de próstata avanzado).

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con una vacuna, por ejemplo, una vacuna contra el cáncer, (por ejemplo, una vacuna contra el carcinoma renal de células dendríticas (DC-RCC)). En una realización, la vacuna se basa en péptido, se basa en ADN, se basa en ARN, o se basa en antígeno, o una combinación de los mismos. En las realizaciones, la vacuna comprende uno o más péptidos, ácidos nucleicos (por ejemplo, ADN o ARN), antígenos, o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, la combinación de molécula de anticuerpo de anti-PD-1 y la vacuna contra DC-RCC se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en este documento (por ejemplo, un carcinoma renal, por ejemplo, carcinoma metastásico de célula renal (RCC) o carcinoma de célula renal de células claras (CCRCC)).

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un adyuvante.

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con quimioterapia, y/o inmunoterapia. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se puede utilizar para tratar un mieloma, solo o en combinación con uno o más de: quimioterapia u otros agentes contra el cáncer (por ejemplo, análogos de talidomida, por ejemplo, lenalidomida), un anticuerpo anti-TIM-3, células dendríticas impulsadas por antígeno de tumor, fusiones (por ejemplo, electrofusiones) de células tumorales y células dendríticas, o vacunación con idiotipo de inmunoglobulina producido por células plasmáticas malignas. En una realización, la molécula de anticuerpo se utiliza en combinación con un anticuerpo anti-TIM-3 para tratar un mieloma, por ejemplo, un mieloma múltiple.

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se utiliza en combinación con quimioterapia para tratar un cáncer de pulmón, por ejemplo, cáncer de pulmón de células no microcíticas. En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se utiliza con pulmón estándar, por ejemplo, NSCLC, quimioterapia, por ejemplo, terapia de doble platino, para tratar cáncer de pulmón. En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se utiliza en combinación con un inhibidor de indoleamina-pirrol 2,3-dioxigenasa (IDO) (por ejemplo, (4E)-4-[(3-cloro-4-fluoroanilino)-nitrosometilideno]-1,2,5-oxadiazol-3-amina (también conocida como INCB24360), indoximod (1-metil-D-triptofano), α -ciclohexil-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-etanol (también conocido como NLG919), etc.) en un sujeto con cáncer avanzado o metastásico (por ejemplo, un paciente con cáncer de NSCL metastásico y recurrente).

En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se utiliza en combinación con uno o más de: una estrategia con base inmunitaria (por ejemplo, interleuquina-2 o interferón- α), un agente de objetivación (por ejemplo, un inhibidor de VEGF tal como un anticuerpo monoclonal para VEGF); un inhibidor de tirosina quinasa de VEGF tal como sunitinib, sorafenib, axitinib y pazopanib; un inhibidor de ARNi; o un inhibidor de un mediador en dirección descendente de señalización de VEGF, por ejemplo, un inhibidor del objetivo mamífero de rapamicina (mTOR), por ejemplo, everolimus y temsirolimus. Cualquiera de dichas combinaciones se puede utilizar para tratar un cáncer renal, por ejemplo, carcinoma de célula renal (RCC) (por ejemplo, carcinoma de célula renal de células claras (CCRCC)) o RCC metastásico.

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 descrita en este documento, se utiliza en combinación con un inhibidor de MEK (por ejemplo, un inhibidor de MEK como se describe en este documento). En algunas realizaciones, la combinación del anticuerpo anti-PD-1 y el inhibidor de MEK se utilizan para tratar un cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en este documento). En algunas realizaciones, el cáncer tratado con la combinación se selecciona de un melanoma, un cáncer colorrectal, un cáncer de pulmón de célula no microcítica, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer pancreático, una malignidad hematológica o un carcinoma de célula renal. En ciertas realizaciones, el cáncer incluye una mutación BRAF (por ejemplo, una mutación de BRAF V600E), una mutación BRAS tipo silvestre, KRAS tipo silvestre, o KRAS de activación. El cáncer puede estar en una etapa temprana, intermedia o tardía.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se utiliza en combinación con uno, dos o todos de oxaliplatino, leucovorina o 5-FU (por ejemplo, un cotratamiento de FOLFOX). Alternativamente o en combinación, la combinación adicional incluye un inhibidor de VEGF (por ejemplo, un inhibidor de VEGF como se divulga en este documento). En algunas realizaciones, la combinación del anticuerpo anti-PD-1, el cotratamiento de FOLFOX, y el inhibidor de VEGF se utiliza para tratar un cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en este documento). En algunas realizaciones, el cáncer tratado con la combinación se selecciona de un melanoma, un cáncer colorrectal, un cáncer de pulmón de células no microcíticas, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer pancreático, una malignidad hematológica o un carcinoma de célula renal. El cáncer puede estar en una etapa temprana, intermedia o tardía.

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra con un inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, axitinib) para tratar carcinoma de célula renal y otros tumores sólidos.

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra con un agente de objetivación del receptor 4-1BB (por ejemplo, un anticuerpo que estimula la señalización a través de 4-1BB (CD-137), por ejemplo, PF-2566). En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, axitinib) y un agente de objetivación del receptor 4-1BB.

La molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se puede unir a una sustancia, por ejemplo, un agente o fracción citotóxica (por ejemplo, un fármaco terapéutico); un compuesto que emite radiación; moléculas de origen vegetal, fúngico o bacteriano; o una proteína biológica (por ejemplo, una proteína toxina) o partícula (por ejemplo, una partícula vírica recombinante, por ejemplo, a través de una proteína de cubierta vírica). Por ejemplo, el anticuerpo se puede acoplar a un isótopo radioactivo como un emisor α , β o γ , o un emisor β y γ .

Cualquier combinación y secuencia de las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 y otros agentes terapéuticos, procedimientos o modalidades (por ejemplo, como se describe en este documento) se puede utilizar. La molécula de anticuerpo y/o otros agentes terapéuticos, procedimientos o modalidades se pueden administrar durante periodos de trastorno activo, o durante un periodo de remisión o enfermedad menos activa. La molécula de anticuerpo se puede administrar antes del otro tratamiento, concurrentemente con el tratamiento, posterior al tratamiento, o durante remisión del trastorno.

Terapias de combinación adicionales

Los métodos y composiciones descritas en este documento (por ejemplo, PD-1 anticuerpos y métodos para utilizarlos) se pueden utilizar en combinación con otros agentes o modalidades terapéuticas, por ejemplo, un segundo agente terapéutico seleccionado de uno o más de los agentes enumerados en la Tabla 7. En una realización, los métodos descritos en este documento incluyen administrar al sujeto una molécula de anticuerpo de anti-PD-1 como se describe en este documento (opcionalmente en combinación con uno o más inhibidores de PD-L1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 y/o CEACAM-5), o CTLA-4)), incluyen adicionalmente la administración de un segundo agente terapéutico seleccionado de uno o más de los agentes enumerados en la Tabla 7, en una cantidad efectiva para tratar o evitar un trastorno, por ejemplo, un trastorno como se describe en este documento, por ejemplo, un cáncer. Cuando se administra en combinación, la molécula de anticuerpo anti-PD-1, el agente adicional (por ejemplo, segundo o tercer agente), o todos, se puede administrar en una cantidad o dosis que es mayor, menor o la misma que la cantidad o dosificación de cada agente utilizado individualmente, por ejemplo, como una monoterapia. En ciertas realizaciones, la cantidad o dosificación administrada del anticuerpo anti-PD-1, el agente adicional (por ejemplo, segundo o tercer agente), o todos, es menor (por ejemplo, por lo menos 20%, por lo menos 30%, por lo menos 40%, o por lo menos 50%) que la cantidad o dosificación de cada agente utilizado individualmente, por ejemplo, como una monoterapia. En otras realizaciones, la cantidad o dosificación del anticuerpo anti-PD-1, el agente adicional (por ejemplo, segundo o tercer agente), o todos, lo que resulta en un efecto deseado (por ejemplo, tratamiento de cáncer) que es menor (por ejemplo, por lo menos 20%, por lo menos 30%, por lo menos 40%, o por lo menos 50% menor).

En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de uno o más de los agentes enumerados en la Tabla 7. En una realización, el cáncer se selecciona de un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no microcíticas (NSCLC) (por ejemplo, un NSCLC con histología epidermoide y/o no epidermoide, o un adenocarcinoma de NSCLC), o divulgado en una publicación enumerada en la Tabla 7. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de uno o más de: 1) un inhibidor de proteína quinasa C (PKC); 2) un inhibidor de la proteína de choque térmico 90 (HSP90); 3) un inhibidor de una fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) y/o diana de rapamicina (mTOR); 4) un inhibidor del citocromo P450 (por ejemplo, un inhibidor de CYP17 o un inhibidor de 17alfa-hidroxilasa/C17-20 liasa); 5) un agente quelante de hierro; 6) un inhibidor de aromatasa; 7) un inhibidor de p53, por ejemplo, un inhibidor de una interacción p53/Mdm2; 8) un inductor de apoptosis; 9) un inhibidor de angiogénesis; 10) un inhibidor de aldosterona sintasa; 11) un inhibidor del receptor suavizado (SMO); 12) un inhibidor del receptor de prolactina (PRLR); 13) un inhibidor de señalización Wnt; 14) un inhibidor de CDK4/6; 15) un inhibidor del receptor de factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2)/receptor de factor de crecimiento de fibroblastos 4 (FGFR4); 16) un inhibidor del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF); 17) un inhibidor de uno o más de c-KIT, liberación de histamina, Flt3 (por ejemplo, FLK2/STK1) o PKC; 18) un inhibidor de uno o más de VEGFR-2 (por ejemplo, FLK-1/KDR), PDGFRbeta, c-KIT o Raf quinasa C; 19) un agonista de somatostatina y/o un inhibidor de la liberación de la hormona del crecimiento; 20) un inhibidor de linfoma quinasa anaplásico (ALK); 21) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1R); 22) un inhibidor 1 de la P-glicoproteína; 23) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR); 24) un inhibidor de quinasa BCR-ABL; 25) un inhibidor de FGFR; 26) un inhibidor de CYP11B2; 27) un inhibidor de HDM2, por ejemplo, un inhibidor de la interacción HDM2-p53; 28) un inhibidor de una tirosina quinasa; 29) un inhibidor de c-MET; 30) un inhibidor de JAK; 31) un inhibidor de DAC; 32) un inhibidor de la 11 β -hidroxilasa; 33) un inhibidor de IAP; 34) un inhibidor de la quinasa PIM; 35) un inhibidor de puercoespín; 36) un inhibidor de BRAF, por ejemplo, BRAF V600E o BRAF de tipo salvaje; 37) un inhibidor de HER3; 38) un inhibidor de MEK; o 39) un inhibidor de una lípido quinasa, por ejemplo, como se describe en el presente documento y en la Tabla 7.

En una realización, el segundo agente terapéutico se selecciona de uno o más de: el Compuesto A8, Compuesto A17, Compuesto A23, Compuesto A24, Compuesto A27, Compuesto A29, Compuesto A33, y Compuesto A13.

En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de uno o más de: el Compuesto A5, Compuesto A8, Compuesto A17, Compuesto A23, Compuesto A24, Compuesto A29, y Compuesto A40.

En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de uno o más de: el Compuesto A9, Compuesto A16, Compuesto A17, Compuesto A21, Compuesto A22, Compuesto A25, Compuesto A28, Compuesto A48, y Compuesto 49.

- 5 En las realizaciones, el segundo agente terapéutico se administra a una dosis terapéutica o inferior a la terapéutica.
- 5 En ciertas realizaciones, la concentración del segundo agente terapéutico que se requiere para alcanzar inhibición, por ejemplo, inhibición del crecimiento, es menor cuando el segundo agente terapéutico se administra en combinación con la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 que cuando el segundo agente terapéutico se administra individualmente. En ciertas realizaciones, la concentración de la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 que se requiere para alcanzar inhibición, por ejemplo, inhibición del crecimiento, es menor cuando la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra en combinación con el segundo agente terapéutico que cuando la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra individualmente. En ciertas realizaciones, en una terapia combinación, la concentración del segundo agente terapéutico que se requiere para alcanzar inhibición, por ejemplo, inhibición del crecimiento, es menor que la dosis terapéutica del segundo agente terapéutico como una monoterapia, por ejemplo, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, o 80-90% menor. En ciertas realizaciones, en una terapia combinación, la concentración de la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 que se requiere para alcanzar inhibición, por ejemplo, inhibición del crecimiento, es menor que la dosis terapéutica de la molécula de anticuerpo anti-PD-1 como una monoterapia, por ejemplo, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, o 80-90% menor.

Detección

- 20 En otro aspecto, la invención presenta métodos para detectar la presencia de PD-1 en una muestra, por ejemplo, in vitro o in vivo (por ejemplo, una muestra biológica, por ejemplo, suero, semen u orina, o una biopsia de tejido, por ejemplo, de una lesión hiperproliferativa o cancerosa). El método sujeto se puede utilizar para evaluar (por ejemplo, monitorizar el tratamiento o progresión de, diagnosticar y/o arreglar un trastorno descrito en este documento, por ejemplo, un trastorno hiperproliferativo o canceroso, en un sujeto). El método incluye: (i) poner en contacto la muestra con (y opcionalmente, una referencia, por ejemplo, una muestra de control), o administrar al sujeto, una molécula de anticuerpo como se define en las reivindicaciones, bajo condiciones que permitan que pueda ocurrir la interacción, y (ii) detectar la formación de un complejo entre la molécula de anticuerpo, y la muestra (y opcionalmente, la referencia, por ejemplo, control, muestra). La formación del complejo es indicativa de la presencia de PD-1, y puede indicar la idoneidad o necesidad de un tratamiento descrito en el presente documento. El método puede involucrar inmunohistoquímica, inmunocitoquímica, FACS, perlas magnéticas complejadas con moléculas de anticuerpos, ensayos ELISA, técnicas de PCR (por ejemplo, RT-PCR).

- 30 Normalmente, la molécula de anticuerpo utilizada en los métodos de diagnóstico in vivo e in vitro se etiqueta directa o indirectamente con una sustancia detectable para facilitar la detección del agente de unión unido o no unido. Las sustancias detectables adecuadas incluyen diversas enzimas biológicamente activas, grupos protésicos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes, materiales paramagnéticos (por ejemplo, activos de resonancia magnética nuclear) y materiales radioactivos.

- Las realizaciones adicionales proporcionan un método para tratar un cáncer, que comprende: identificar en un sujeto o una muestra (por ejemplo, una muestra del sujeto que comprende células cancerosas y opcionalmente células inmunitarias tales como TIL) la presencia de uno, dos o todos de PD-L1, CD8, o IFN- γ , de este modo proporcionar un valor para uno, dos o todos de PD-L1, CD8, y IFN- γ . El método puede incluir adicionalmente comparar los valores de PD-L1, CD8, y/o IFN- γ con un valor de referencia, por ejemplo, un valor de control. Si los valores de PD-L1, CD8, y/o IFN- γ son mayores que el valor de referencia, por ejemplo, los valores de control, administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-PD-1 como se define en las reivindicaciones al sujeto, opcionalmente en combinación con uno o más de otros agentes, de esta manera trata el cáncer. El cáncer puede ser, por ejemplo, un cáncer descrito en este documento, tal como cáncer de pulmón (epidermoide), cáncer de pulmón (adenocarcinoma), cáncer de cabeza y cuello, cáncer cervical (epidermoide), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, melanoma, cáncer nasofaríngeo, o cáncer de mama, por ejemplo, cáncer de mama TN, por ejemplo, IM-TN cáncer de mama. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama ER+ o cáncer pancreático.

- 50 También se proporciona un método para tratar un cáncer, que comprende: probar un sujeto o una muestra (por ejemplo, una muestra del sujeto que comprende células cancerosas) para la presencia de PD-L1, de este modo identificar un valor de PD-L1, que compara el valor de PD-L1 con un valor de control, y si el valor de PD-L1 es mayor que el valor de control, administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-PD-1 como se define en las reivindicaciones al sujeto, opcionalmente en combinación con uno o más de otros agentes, de este modo tratar el cáncer. El cáncer puede ser, por ejemplo, un cáncer como se describe en este documento, tal como
- 55 cáncer de pulmón de célula no microcítica (NSCLC), adenocarcinoma (ACA), carcinoma de célula epidermoide (SCC) de NSCLC, o carcinoma hepatocelular (HCC).

En otro aspecto, la divulgación presenta kits diagnósticos o terapéuticos que incluyen las moléculas de anticuerpo como se define en las reivindicaciones e instrucciones de uso.

Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y de las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La Figura 1 representa las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena pesada y ligera de anti-PD-1 mAb BAP049 de murino. Las secuencias superior e inferior fueron de dos análisis independientes. Las secuencias de CDR de cadena pesada y ligera con base en la numeración Kabat se subrayan. Las secuencias de CDR de cadena pesada y ligera con base en la numeración de Chothia se muestran en *negrita cursiva*. El residuo Cys no emparejado en la posición 102 de la secuencia de cadena ligera se encierra en un cuadro. Las secuencias se divulgan como las SEQ ID NOs: 8, 228, 16 y 229, respectivamente, en orden de aparición.
- 10 La Figura 2A representa las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena pesada y ligera de anti-PD-1 mAb BAP049 de murino alineadas con las secuencias de línea germinal. Las secuencias superior e inferior son las secuencias de línea germinal (GL) y BAP049 (Mu mAb), respectivamente. Las secuencias de CDR de cadena pesada y ligera con base en la numeración Kabat se subrayan. Las secuencias de CDR de cadena pesada y ligera con base en la numeración de Chothia se muestran en *negrita cursiva*. “-” significa residuo de aminoácido idéntico. Las secuencias se divulgan como las SEQ ID NOs: 230, 8, 231 y 16, respectivamente, en orden de aparición.
- 15 La Figura 2B representa la secuencia de murino del gen κ J2 y la mutación correspondiente en anti-PD-1 mAb BAP049 de murino. “-” significa residuo de nucleótido idéntico. Las secuencias se divulgan como las SEQ ID NOs: 233, 232, 234 y 235, respectivamente, en orden de aparición.
- 20 Las Figuras 3A-3B representan la unión de competencia entre el mAb BAP049 anti-PD-1 de murino etiquetado con fluorescencia (mAb de Mu) y tres versiones quiméricas de BAP049 (Chi mAb). El experimento se realizó dos veces, y los resultados se muestran en las Figuras 3A y 3B, respectivamente. Los tres anticuerpos BAP049 quiméricos (Chi mAb (Cys), Chi mAb (Tyr) y Chi mAb (Ser)) tienen residuos de Cys, Tyr y Ser en la posición 102 de la región variable de la cadena ligera, respectivamente. Chi mAb (Cys), Chi mAb (Tyr) y Chi mAb (Ser) también se conocen como BAP049-chi, BAP049-chi-Y y BAP049-chi-S, respectivamente.
- 25 La Figura 4 es un gráfico de barras que muestra los resultados del análisis de unión de FACS para los dieciséis clones BAP049 humanizados (BAP049-hum01 a BAP049-hum16). Las concentraciones de anticuerpos son 200, 100, 50, 25 y 12.5 ng/ml desde la barra de la izquierda hasta la barra de la derecha para cada mAb probado.
- La Figura 5 representa el análisis estructural de los clones BAP049 humanizados (a, b, c, d y e representan diversos tipos de secuencias de región marco). También se muestran las concentraciones de los mAb en las muestras.
- 30 La Figura 6A-6B representa la afinidad de unión y la especificidad de los mAb BAP049 humanizados medidos en un ensayo de unión de competencia utilizando una concentración constante de mAb BAP049 de murino etiquetado con Alexa 488, diluciones en serie de los anticuerpos de prueba y 300.19 células que expresan PD-1. El experimento se realizó dos veces, y los resultados se muestran en las Figuras 6A y 6B, respectivamente.
- 35 La Figura 7 representa la clasificación de los clones BAP049 humanizados con base en los datos de FACS, la unión de competencia y el análisis estructural. También se muestran las concentraciones de los mAb en las muestras.
- Las Figuras 8A-8B representan el bloqueo de la unión del ligando a PD-1 mediante clones BAP049 humanizados seleccionados. El bloqueo de la unión de PD-L1-Ig y PD-L2-Ig a PD-1 se muestra en la Figura 8A. El bloqueo de la unión de PD-L2-Ig a PD-1 se muestra en la Figura 8B. Se evaluaron BAP049-hum01, BAP049-hum05, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10 y BAP049-hum11. El mAb murino BAP049 y el mAb quimérico que tienen Tyr en la posición 102 de la región variable de la cadena ligera también se incluyeron en los análisis.
- 40 Las Figuras 9A-9B representan la alineación de las secuencias de dominio variable de cadena pesada para los dieciséis clones BAP049 humanizados y la quimera BAP049 (BAP049-chi). En la Figura 9A, se muestran todas las secuencias (SEQ ID NOs: 22, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 50, 50, 50, 50, 82, 82 y 86, respectivamente, en orden de aparición). En la Figura 9B, solo se muestran las secuencias de aminoácidos que son diferentes de secuencia de ratón (SEQ ID NOs: 22, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 50, 50, 50, 50, 82, 82 y 86, respectivamente, en orden de aparición).
- 45 Las Figuras 10A-10B representan la alineación de las secuencias de dominio variable de cadena ligera para los dieciséis clones BAP049 humanizados y la quimera BAP049 (BAP049-chi). En la Figura 10A, se muestran todas las secuencias (SEQ ID NOs: 24, 66, 66, 66, 66, 66, 70, 70, 70, 58, 62, 78, 74, 46, 46, 42, 54 y 54, respectivamente, en orden de aparición). En la Figura 10B, solo se muestran las secuencias de aminoácidos que son diferentes de secuencia de ratón (SEQ ID NOs: 24, 66, 66, 66, 66, 66, 70, 70, 70, 58, 62, 78, 74, 46, 46, 42, 54 y 54, respectivamente, en orden de aparición).
- 50 La Figura 11 muestra cánceres de ejemplo que tienen proporciones relativamente altas de pacientes que son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- γ .

La Figura 12 muestra cáncer de mama ER+ y cáncer pancreático de ejemplo con proporciones relativamente bajas para pacientes que son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- γ .

La Figura 13 muestra la proporción de pacientes con cáncer de mama de ejemplo que son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- γ .

- 5 La Figura 14 muestra la proporción de pacientes con cáncer de colon de ejemplo que son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- γ .

La Figura 15 muestra una representación gráfica de la citometría de flujo de la expresión de superficie de PD-L1 en células EBC-1 in vitro con o sin tratamiento con el Compuesto A17. Las células EBC-1 son células de cáncer de pulmón de células no microcíticas con una amplificación de cMET.

- 10 La Figura 16 muestra una representación gráfica de la expresión del ARNm de PD-L1 en células Hs.746.T en un modelo de xenoinjerto tumoral con o sin tratamiento con el Compuesto A17. Las células Hs.746.T son células cancerosas gástricas con una amplificación de c-MET y una mutación de c-MET.

- 15 La Figura 17 muestra una representación gráfica de la expresión del ARNm de PD-L1 en células H3122 in vitro con o sin el Compuesto A23. Las células H3122 son células de cáncer de pulmón de células no microcíticas (NSCLC) con una translocación ALK.

La Figura 18 muestra una representación gráfica de la expresión del ARNm de PD-L1 en células LOXIMV1 (células de melanoma mutante BRAF) en un modelo de xenoinjerto de tumor con o sin tratamiento con el Compuesto A29.

- 20 La Figura 19 muestra una representación gráfica de la expresión del ARNm de PD-L1 en células HEYA8 (células de cáncer de ovario mutante KRAS) en un modelo de xenoinjerto de tumor con o sin tratamiento con el Compuesto A34.

La Figura 20 muestra una representación gráfica de la expresión del ARNm de PD-L1 en células UKE-1 (células de neoplasia mieloproliferativa mutante JAK2 V617F) en un modelo de xenoinjerto de tumor con o sin tratamiento con el Compuesto A18.

Breve descripción de las tablas.

- 25 La Tabla 1 es un resumen de las secuencias de aminoácidos y nucleótidos para las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 de murino, quiméricas y humanizadas. Las moléculas de anticuerpo incluyen mAb BAP049 de murino, mAbs BAP049-chi quimérico y BAP049-chi-Y, y mAbs BAP049-hum01 a BAP049-hum16 y BAP049-Clone-A a BAP049-Clone-E humanizados. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las CDR de cadena pesada y ligera, las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las regiones variables de cadena pesada y ligera, y las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las cadenas pesada y ligera se muestran en esta Tabla.
- 30

La Tabla 2 representa las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las regiones de marco de cadena pesada y ligera para mAbs BAP049-hum01 a BAP049-hum16 y BAP049-Clone-A a BAP049-Clone-E humanizados.

La Tabla 3 representa las secuencias de aminoácidos de región constante de cadenas pesadas de IgG humano y cadena ligera kappa humana.

- 35 La Tabla 4 muestra las secuencias de aminoácidos de las secuencias líderes de cadena pesada y ligera para mAbs BAP049-Clone-A a BAP049-Clone-E humanizados.

La Tabla 5 es un resumen del rendimiento, título, contenido de monómero y niveles de endotoxina para BAP049 mAbs humanizados seleccionados expresados en células CHO.

- 40 La Tabla 6 muestra las isoformas de carga que se detectan por el análisis de Novex IEF para BAP049 mAbs humanizado expresado en células CHO.

- 45 La Tabla 7 es un resumen de agentes terapéuticos seleccionados que se pueden administrar en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 y otros inmunomoduladores (por ejemplo, uno o más de: un activador de una molécula coestimuladora y/o un inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario) descritos en este documento. La Tabla 7 proporciona de izquierda a derecha lo siguiente: la designación del Compuesto del segundo agente terapéutico, la estructura del Compuesto, y la publicación(es) de Patente que divulgan el Compuesto.

Descripción detallada

La invención es como se define en las reivindicaciones.

La muerte celular 1 programada (PD-1) es un miembro de la familia CD28/CTLA-4 expresado en células T CD4⁺ y CD8⁺ activadas, células T_{regs} y B. Regula negativamente la función y señalización de las células T efectoras. PD-1 se

induce en células T que se infiltran en el tumor, lo que produce un agotamiento funcional o una disfunción (Keir et al. (2008) Annu. Rdo. Immunol. 26:677-704; Pardoll et al. (2012) Nat Rev Cancer 12 (4): 252-64).

5 LA PD-1 emite una señal de inhibición al unirse a cualquiera de sus dos ligandos, Ligando de muerte celular 1 programada (PD-L1) o Ligando de Muerte celular 2 programada (PD-L2). PD-L1 se expresa en células T, linfocitos citotóxicos naturales (NK), macrófagos, células dendríticas (DC), células B, células epiteliales, células endoteliales vasculares, así como muchos tipos de tumores. La alta expresión de PD-L1 en tumores murinos y humanos se ha relacionado con resultados clínicos deficientes en una variedad de cánceres (Keir et al. (2008) Annu. Rdo. Immunol. 26:677-704; Pardoll et al. (2012) Nat Rev Cancer 12 (4): 252-64). PD-L2 se expresa en células dendríticas, macrófagos y algunos tumores.

10 El bloqueo de la ruta PD-1 se ha validado de forma preclínica y clínica para la inmunoterapia del cáncer. Los estudios preclínicos y clínicos han demostrado que el bloqueo anti-PD-1 restaura la actividad de las células T efectoras y da como resultado una respuesta antitumoral robusta. Por ejemplo, el bloqueo de la ruta PD-1 restaura la función de las células T efectoras agotadas/disfuncionales (por ejemplo, la proliferación, la secreción de IFN- γ o la función citolítica) e inhibe la función de las células T_{reg} (Keir y otros (2008) Annu. Rdo. Immunol. 26:677-704; Pardoll et al. (2012) Nat Rev Cancer 12 (4): 252-64).

15 De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona, por lo menos en parte, moléculas de anticuerpo como se define en las reivindicaciones (por ejemplo, moléculas de anticuerpo humanizadas) que se unen a la Muerte celular 1 programada (PD-1) con alta afinidad y especificidad. En una realización, se divulgan anticuerpos humanizados contra PD-1, que muestran una baja inmunogenicidad sorprendente. Por ejemplo, se encontró que los anticuerpos BAP049 humanizados tienen una puntuación de riesgo de menos de 650, 600, 550, o menos de 500, de acuerdo con los ensayos de epítipo de células T descritos en este documento. En otras realizaciones, se mostró que la combinación seleccionada de regiones de marco, por ejemplo, como se muestra en las Figuras 5 y 7, tenían diferentes eficiencias de producción y propiedades de unión.

25 Aspectos adicionales de la invención incluyen moléculas de ácido nucleico que codifican las moléculas de anticuerpo, vectores de expresión, células anfitrionas y métodos para elaborar las moléculas de anticuerpo. También se proporcionan inmunocombinados, moléculas multi- o biespecíficas y composiciones farmacéuticas que comprenden las moléculas de anticuerpo. Las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 divulgadas en este documento se puede utilizar para tratar, evitar y/o diagnosticar trastornos cancerosos o malignos (por ejemplo, tumores sólidos y de tejido blando; melanoma, por ejemplo, melanoma avanzado; carcinoma hepatocelular; cáncer pancreático; carcinoma de célula renal (RCC), por ejemplo, RCC metastásico o RCC de células claras; gliomas o glioblastomas; mieloma múltiple; cáncer colorrectal; y cáncer de pulmón, por ejemplo, carcinoma de células no microcíticas), así como también enfermedades infecciosas (por ejemplo, trastornos infecciosos tales como hepatitis, por ejemplo, hepatitis C (por ejemplo, hepatitis vírica crónica); septicemia). Por lo tanto, se divulgan métodos para detectar PD-1, así como también métodos para tratar diversos trastornos, que incluyen cáncer y enfermedades infecciosas utilizando las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 en este documento.

35 El término "Muerte celular 1 programada" o "PD-1" incluye las isoformas, de mamífero, por ejemplo, PD-1 humana, especies homólogas de PD-1 humana, y análogos que comprenden por lo menos un epítipo común con PD-1. La secuencia de aminoácidos de PD-1, por ejemplo, PD-1 humana, se conoce en la técnica, por ejemplo, Shinohara T et al. (1994) Genomics 23(3):704-6; Finger LR, et al. Gene (1997) 197(1-2):177-87.

40 Los términos adicionales se definen a continuación y en toda la solicitud.

Como se utiliza en el presente documento, los artículos "un" y "una" se refieren a uno o más de uno (por ejemplo, por lo menos a uno) del objeto gramatical del artículo.

El término "o" se utiliza en este documento para significar, y se utiliza indistintamente con el término "y/o", a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

45 "Alrededor de" y "aproximadamente" significarán generalmente un grado aceptable de error para la cantidad medida dada la naturaleza o precisión de las mediciones. Los grados de error ejemplares están dentro del 20 por ciento (%), generalmente, dentro del 10%, y más normalmente, dentro del 5% de un valor o rango de valores dado.

50 Las composiciones y métodos de la presente divulgación abarcan polipéptidos y ácidos nucleicos que tienen las secuencias especificadas, o secuencias sustancialmente idénticas o similares a las mismas, por ejemplo, las secuencias por lo menos 85%, 90%, 95% idénticas o mayores a la secuencia especificada. En el contexto de una secuencia de aminoácidos, el término "sustancialmente idéntico" se utiliza en este documento para referirse a un primer aminoácido que contiene una cantidad suficiente o mínima de residuos de aminoácidos que son i) idénticos a, o ii) sustituciones conservadoras de residuos de aminoácidos alineados en una segunda secuencia de aminoácidos de tal manera que la primera y segunda secuencias de aminoácidos pueden tener un dominio estructural común y/o actividad funcional común. Por ejemplo, las secuencias de aminoácidos que contienen un dominio estructural común que tiene por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una secuencia de referencia, por ejemplo, una secuencia proporcionada en este documento.

En el contexto de secuencia de nucleótidos, el término “sustancialmente idéntico” se utiliza en este documento para referirse a una primera secuencia de ácidos nucleicos que contiene una cantidad suficiente o mínima de nucleótidos que son idénticos a nucleótidos alineados en una segunda secuencia de ácidos nucleicos de tal manera que la primera y segunda secuencias de nucleótidos codifican un polipéptido que tiene actividad funcional común, o codifican un dominio de polipéptido estructural común o a actividad de polipéptido funcional común. Por ejemplo, las secuencias de nucleótidos que tiene por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una secuencia de referencia, por ejemplo, una secuencia proporcionada en este documento.

El término “variante funcional” se refiere a polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la secuencia de origen natural, o están codificados por una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica, y son capaces de tener una o más actividades de la secuencia de origen natural.

Los cálculos de homología o identidad de secuencia entre secuencias (los términos se utilizan de manera intercambiable en este documento) se realizan de la siguiente manera.

Para determinar el porcentaje de identidad de dos secuencias de aminoácidos, o de dos secuencias de ácidos nucleicos, las secuencias se alinean con propósitos de comparación óptimos (por ejemplo, se pueden introducir espacios en una o ambas de una primera y una segunda secuencia de aminoácidos o ácidos nucleicos para la alineación óptima y las secuencias no homólogas se pueden ignorar con propósitos de comparación). En una realización preferida, la longitud de una secuencia de referencia alineada con propósitos de comparación es por lo menos el 30%, preferiblemente por lo menos el 40%, más preferiblemente por lo menos el 50%, 60%, e incluso más preferiblemente por lo menos el 70%, 80%, 90%, 100% de la longitud de la secuencia de referencia. Luego se comparan los residuos de aminoácidos o nucleótidos en las posiciones de aminoácidos correspondientes o las posiciones de nucleótidos. Cuando una posición en la primera secuencia está ocupada por el mismo resto de aminoácido o nucleótido que la posición correspondiente en la segunda secuencia, entonces las moléculas son idénticas en esa posición (como se utiliza en este documento la “identidad” del aminoácido o del ácido nucleico es equivalente a la “homología” del aminoácido o del ácido nucleico).

El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias, teniendo en cuenta el número de espacios y la longitud de cada espacio, que se necesita introducir para una alineación óptima de las dos secuencias.

La comparación de las secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias se puede lograr utilizando un algoritmo matemático. En una realización preferida, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos se determina utilizando el algoritmo Needleman y Wunsch ((1970) J. Mol. Biol. 48: 444-453) que se ha incorporado al programa GAP en el paquete de software GCG (disponible en <http://www.gcg.com>), utilizando una matriz Blossum 62 o una matriz PAM250 y un peso de espacio de 16, 14, 12, 10, 8, 6 o 4 y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En aún otra realización preferida, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de nucleótidos se determina utilizando el programa GAP en el paquete de software GCG (disponible en <http://www.gcg.com>), utilizando una matriz NWSgapdna. CMP y un peso de espacio de 40, 50, 60, 70 u 80 y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Un conjunto de parámetros particularmente preferido (y el que se debería utilizar a menos que se especifique lo contrario) es una matriz de puntuación Blossum 62 con una penalización de espacio de 12, una penalización de extensión de espacio de 4 y una penalización de espacio de cambio de marco de 5.

El porcentaje de identidad entre dos aminoácidos o secuencias de nucleótidos se puede determinar utilizando el algoritmo de E. Meyers y W. Miller ((1989) CABIOS, 4: 11-17) que se ha incorporado al programa ALIGN (versión 2.0), utilizando una tabla de residuos de peso PAM120, una penalización por longitud de espacio de 12 y una penalización por espacio de 4.

Las secuencias de ácidos nucleicos y proteínas descritas en este documento se pueden utilizar como una “secuencia de consulta” para realizar una búsqueda en bases de datos públicas, por ejemplo, para identificar otros miembros de la familia o secuencias relacionadas. Dichas búsquedas se pueden realizar utilizando los programas NBLAST y XBLAST (versión 2.0) de Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10. Las búsquedas de nucleótidos BLAST se pueden realizar con el programa NBLAST, puntuación = 100, longitud de palabra = 12 para obtener secuencias de nucleótidos homólogas a moléculas de ácido nucleico (SEQ ID NO: 1) de la divulgación. Las búsquedas de proteínas BLAST se pueden realizar con el programa XBLAST, puntuación = 50, longitud de palabra = 3 para obtener secuencias de aminoácidos homólogas a las moléculas de proteínas de la divulgación. Para obtener alineaciones con espacios para propósitos de comparación, se puede utilizar Gapped BLAST como se describe en Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402. Cuando se utilizan los programas BLAST y Gapped BLAST, se pueden utilizar los parámetros predeterminados de los programas respectivos (por ejemplo, XBLAST y NBLAST). Véase <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Como se utiliza en el presente documento, el término “hibrida bajo condiciones de rigurosidad baja, rigurosidad media, rigurosidad alta o rigurosidad muy alta” describe las condiciones para la hibridación y el lavado. Se puede encontrar una guía para realizar reacciones de hibridación en Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6. Los métodos acuosos y no acuosos se describen en esa referencia y se pueden

utilizar cualquiera de los dos. Las condiciones de hibridación específicas a las que se hace referencia en este documento son las siguientes: 1) condiciones de hibridación de rigurosidad baja en 6X de cloruro de sodio/citrato de sodio (SSC) a aproximadamente 45°C, seguidos de dos lavados en 0.2x SSC, SDS al 0.1% por lo menos a 50°C (la temperatura de los lavados se puede aumentar a 55°C en condiciones de rigurosidad baja); 2) condiciones de hibridación de rigurosidad media en 6x SSC a aproximadamente 45°C, seguidas de uno o más lavados en 0.2x SSC, SDS al 0.1% a 60°C; 3) condiciones de hibridación de alta rigurosidad en 6x SSC a aproximadamente 45°C, seguidas de uno o más lavados en 0.2x SSC, SDS al 0.1% a 65°C; y preferiblemente 4) condiciones de hibridación de rigurosidad muy alta son fosfato de sodio 0.5 M, SDS al 7% a 65°C, seguido de uno o más lavados a 0.2x SSC, SDS al 1% a 65°C. Condiciones de rigurosidad muy alta (4) son las condiciones preferidas y las que deben utilizarse a menos que se especifique lo contrario.

Se entiende que las moléculas de la presente invención pueden tener sustituciones adicionales de aminoácidos conservadores o no esenciales, que no tienen un efecto sustancial sobre sus funciones.

El término "aminoácido" pretende abarcar todas las moléculas, ya sean naturales o sintéticas, que incluyen tanto una funcionalidad amino como una funcionalidad ácida y que pueden incluirse en un polímero de aminoácidos de origen natural. Aminoácidos de ejemplo incluyen aminoácidos de origen natural; análogos, derivados y congéneres de los mismos; análogos de aminoácidos que tienen cadenas laterales variantes; y todos los estereoisómeros de cualquiera de los anteriores. Como se utiliza en el presente documento, el término "aminoácido" incluye los isómeros ópticos D y L y los peptidomiméticos.

Una "sustitución conservadora de aminoácidos" es aquella en la que el residuo de aminoácido se reemplaza por un residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral similar. Las familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares se han definido en la técnica. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares sin carga (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales beta-ramificadas (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina).

Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" (si se es una cadena única) se utilizan indistintamente en el presente documento para referirse a polímeros de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados y puede estar interrumpido por no aminoácidos. Los términos también abarcan un polímero de aminoácido que ha sido modificado; por ejemplo, formación de enlaces disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación, como la conjugación con un componente de etiquetado. El polipéptido se puede aislar de fuentes naturales, se puede producir mediante técnicas recombinantes de un anfitrión eucariótico o procariótico, o puede ser un producto de procedimientos sintéticos.

Los términos "ácido nucleico", "secuencia de ácidos nucleicos", "secuencia de nucleótidos" o "secuencia de polinucleótidos" y "polinucleótido" se utilizan de manera intercambiable. Se refieren a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, ya sea desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos, o análogos de los mismos. El polinucleótido puede ser de cadena sencilla o cadena doble, y si es de cadena sencilla puede ser la cadena codificante o cadena no codificante (antisentido). Un polinucleótido puede comprender nucleótidos modificados, tales como nucleótidos metilados y análogos de nucleótidos. La secuencia de nucleótidos puede estar interrumpida por componentes no nucleotídicos. Un polinucleótido se puede modificar adicionalmente después de la polimerización, tal como por conjugación con un componente de etiquetado. El ácido nucleico puede ser un polinucleótido recombinante o un polinucleótido de origen genómico, ADNc, semisintético o sintético que no se produce en la naturaleza o se une a otro polinucleótido en una disposición no natural.

El término "aislado", como se utiliza en este documento, se refiere al material que se elimina de su entorno original o nativo (por ejemplo, el entorno natural si es de origen natural). Por ejemplo, un polinucleótido o polipéptido de origen natural presente en un animal vivo no se aísla, pero se aísla el mismo polinucleótido o polipéptido, separado por intervención humana de algunos o todos los materiales coexistentes en el sistema natural. Dichos polinucleótidos podrían ser parte de un vector y/o dichos polinucleótidos o polipéptidos podrían ser parte de una composición, y todavía estar aislados porque dicho vector o composición no es parte del entorno en el que se encuentra en la naturaleza.

Diversos aspectos de la invención se describen con más detalle a continuación. Las definiciones adicionales se establecen a lo largo de la especificación.

Moléculas de anticuerpos

Una molécula de anticuerpo de acuerdo con la invención se une a un mamífero, por ejemplo, humano, PD-1. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo se une específicamente a un epítipo, por ejemplo, epítipo lineal o conformacional, (por ejemplo, un epítipo como se describe en este documento) en PD-1.

Como se utiliza en el presente documento, el término "molécula de anticuerpo" se refiere a una proteína, por ejemplo, una cadena de inmunoglobulina o fragmento de la misma, que comprende por lo menos una secuencia de

dominio variable de inmunoglobulina. El término “molécula de anticuerpo” incluye, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal (que incluye un anticuerpo de longitud completa que tiene una región Fc de inmunoglobulina). En una realización, una molécula de anticuerpo comprende un anticuerpo de longitud completa, o una cadena de inmunoglobulina de longitud completa. En una realización, una molécula de anticuerpo comprende una unión a antígeno o fragmento funcional de un anticuerpo de longitud completa, o una cadena de inmunoglobulina de longitud completa.

En una realización, una molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo monoespecífica y se une a un solo epítipo. Por ejemplo, una molécula de anticuerpo monoespecífico que tiene una pluralidad de secuencias de dominio variable de inmunoglobulina, cada una de las cuales se une al mismo epítipo.

En una realización, una molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo multiespecífica, por ejemplo, comprende una pluralidad de secuencias de dominios variables de inmunoglobulina, en donde una primera secuencia de dominio variable de inmunoglobulina de la pluralidad tiene especificidad de unión para un primer epítipo y una segunda secuencia de dominio variable de inmunoglobulina de la pluralidad tiene especificidad de unión para un segundo epítipo. En una realización, el primer y segundo epítipos están en el mismo antígeno, por ejemplo, la misma proteína (o subunidad de una proteína multimérica). En una realización, se superponen el primer y segundo epítipos. En una realización, no se superponen el primer y segundo epítipos. En una realización, el primer y segundo epítipos están en diferentes antígenos, por ejemplo, las diferentes proteínas (o diferentes subunidades de una proteína multimérica). En una realización, una molécula de anticuerpo multiespecífica comprende un tercer, cuarto o quinto dominio variable de inmunoglobulina. En una realización, una molécula de anticuerpo multiespecífica es una molécula de anticuerpo biespecífica, una molécula de anticuerpo trispecífica o una molécula de anticuerpo tetraspecífica.

En una realización una molécula de anticuerpo multiespecífica es una molécula de anticuerpo biespecífica. Un anticuerpo biespecífico tiene especificidad para no más de dos antígenos. Una molécula de anticuerpo biespecífica se caracteriza por una primera secuencia de dominio variable de inmunoglobulina que tiene especificidad de unión para un primer epítipo y una segunda secuencia de dominio variable de inmunoglobulina que tiene especificidad de unión para un segundo epítipo. En una realización el primer y segundo epítipos están sobre el mismo antígeno, por ejemplo, la misma proteína (o subunidad de una proteína multimérica). En una realización se superponen el primer y segundo epítipos. En una realización no se superponen el primer y segundo epítipos. En una realización el primer y segundo epítipos están sobre diferentes antígenos, por ejemplo, las proteínas diferentes (o subunidades diferentes de una proteína multimérica). En una realización una molécula de anticuerpo biespecífica comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada y una secuencia de dominio variable de cadena ligera que tienen especificidad de unión para un primer epítipo y una secuencia de dominio variable de cadena pesada y una secuencia de dominio variable de cadena ligera que tienen especificidad de unión para un segundo epítipo. En una realización una molécula de anticuerpo biespecífica comprende un medio anticuerpo que tiene especificidad de unión para un primer epítipo y un medio anticuerpo que tiene especificidad de unión para un segundo epítipo. En una realización una molécula de anticuerpo biespecífica comprende un medio anticuerpo, o fragmento del mismo, que tiene especificidad de unión para un primer epítipo y un medio anticuerpo, o fragmento del mismo, que tiene especificidad de unión para un segundo epítipo. En una realización una molécula de anticuerpo biespecífica comprende un scFv, o fragmento del mismo, que tiene especificidad de unión para un primer epítipo y un scFv, o fragmento del mismo, que tiene especificidad de unión para un segundo epítipo. En una realización el primer epítipo se ubica sobre PD-1 y el segundo epítipo se ubica sobre un TIM-3, LAG-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 y/o CEACAM-5), PD-L1, o PD-L2.

En una realización, una molécula de anticuerpo comprende un diacuerpo, y una molécula de cadena sencilla, así como también un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo (por ejemplo, Fab, F(ab')₂, y Fv). Por ejemplo, una molécula de anticuerpo puede incluir una secuencia de dominio variable de cadena pesada (H) (abreviada en este documento como VH), y una secuencia de dominio variable de cadena ligera (L) (abreviada en este documento como VL). En una realización una molécula de anticuerpo comprende o consiste de una cadena pesada y una cadena ligera (mencionada en este documento como un medio anticuerpo). En otro ejemplo, una molécula de anticuerpo incluye dos secuencia de dominio variable de cadena pesada (H) y dos secuencia de dominio variable de cadena ligera (L), formando de este modo dos sitios de unión a antígeno, tales como Fab, Fab', F(ab')₂, Fc, Fd, Fd', Fv, anticuerpos de cadena sencilla (por ejemplo scFv), anticuerpos de dominio variable único, diacuerpos (Dab) (bivalentes y biespecíficos) y anticuerpos quiméricos (por ejemplo, humanizados), que pueden producirse mediante la modificación de anticuerpos completos o aquellos sintetizados de novo utilizando tecnologías de ADN recombinante. Estos fragmentos de anticuerpos funcionales conservan la capacidad de unirse selectivamente con su antígeno o receptor respectivo. Los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos pueden ser de cualquier clase de anticuerpos, que incluyen, pero no se limitan a, IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, y de cualquier subclase (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) de anticuerpos. La preparación de moléculas de anticuerpo puede ser monoclonal o policlonal. Una molécula de anticuerpo también puede ser un anticuerpo humano, humanizado, injertado con CDR o generado in vitro. El anticuerpo puede tener una región constante de cadena pesada elegida de, por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4. El anticuerpo también puede tener una cadena ligera elegida de, por ejemplo, kappa o lambda. El término “inmunoglobulina” (Ig) se utiliza de manera intercambiable con el término “anticuerpo” en el presente documento.

Ejemplos de fragmentos de unión a antígeno de una molécula de anticuerpo incluyen: (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento F(ab')₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento de diacuerpo (dAb), que consiste en un dominio VH; (vi) un dominio variable camélido o camelizado; (vii) un Fv de cadena única (scFv), véase, por ejemplo, Bird et al. (1988) *Science* 242: 423-426; y Huston et al. (1988) *Proc. Natl Acad Sci. USA* 85: 5879-5883; (viii) un anticuerpo de dominio único. Estos fragmentos de anticuerpos se obtienen utilizando técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica, y los fragmentos se seleccionan para determinar su utilidad de la misma manera que los anticuerpos intactos.

El término "anticuerpo" incluye moléculas intactas, así como también fragmentos funcionales de las mismas. Las regiones constantes de los anticuerpos se pueden alterar, por ejemplo, mutar, para modificar las propiedades del anticuerpo (por ejemplo, para aumentar y reducir uno o más de: unión del receptor de FC, glicosilación de anticuerpos, el número de residuos de cisteína, función de célula efectora, o función de complemento).

Las moléculas de anticuerpo también pueden ser anticuerpos de dominio único. Los anticuerpos de dominio único pueden incluir anticuerpos cuyas regiones determinantes de complementariedad son parte de un polipéptido de dominio único. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos de cadena pesada, anticuerpos naturalmente desprovistos de cadenas ligeras, anticuerpos de dominio único derivados de anticuerpos de cadena 4 convencionales, anticuerpos diseñados por ingeniería genética y andamiajes de dominio único distintos de los derivados de anticuerpos. Los anticuerpos de dominio único pueden ser cualquiera de las técnicas, o cualquier anticuerpo de dominio único futuro. Los anticuerpos de dominio único pueden derivarse de cualquier especie, que incluyen, pero no se limitan a, ratones, humanos, camellos, llamas, peces, tiburones, cabras, conejos y bovinos. De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, un anticuerpo de dominio único es un anticuerpo de dominio único de origen natural conocido como anticuerpo de cadena pesada desprovisto de cadenas ligeras. Dichos anticuerpos de dominio único se divulgan en el documento WO 9404678, por ejemplo. Por razones de claridad, este dominio variable derivado de un anticuerpo de cadena pesada naturalmente desprovisto de cadena ligera se conoce aquí como VHH o nanocuerpo para distinguirlo de la VH convencional de inmunoglobulinas de cuatro cadenas. Dicha molécula de VHH se puede derivar de anticuerpos generados en especies de Camélidos, por ejemplo, en camello, llama, dromedario, alpaca y guanaco. Otras especies además de Camelidae pueden producir anticuerpos de cadena pesada naturalmente desprovistos de cadena ligera; dichos VHH están dentro del alcance de la divulgación.

Las regiones VH y VL se pueden subdividir en regiones de hipervariabilidad, denominadas "regiones determinantes de complementariedad" (CDR), intercaladas con regiones que son más conservadas, denominadas "regiones marco" (FR o FW).

La extensión de la región marco y las CDR se han definido con precisión mediante varios métodos (véase, Kabat, E. A., et al. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. et al. (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917; y la definición de AbM utilizada por el software de modelado de anticuerpos AbM de Oxford Molecular. Véase, en general, por ejemplo, *Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains*. In: *Antibody Engineering Lab Manual* (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg).

Los términos "región determinante de complementariedad" y "CDR", como se utilizan en este documento, se refieren a las secuencias de aminoácidos dentro de las regiones variables de anticuerpos que confieren especificidad de antígeno y afinidad de unión. En general, hay tres CDR en cada región variable de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, HCDR3) y tres CDR en cada región variable de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, LCDR3).

Los límites precisos de la secuencia de aminoácidos de una CDR dada pueden determinarse utilizando cualquiera de una serie de esquemas bien conocidos, que incluyen aquellos descritos por Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (Esquema de numeración "Kabat"), Al-Lazikani et al., (1997) *JMB* 273,927-948 (esquema de numeración "Chothia"). Como se utiliza en este documento, las CDR definidas de acuerdo con el esquema de números de "Chothia" también se denominan a veces "bucles hipervariables".

Por ejemplo, bajo Kabat, los residuos de aminoácidos de la CDR en el dominio variable de cadena pesada (VH) están numerados del 31 al 35 (HCDR1), del 50 al 65 (HCDR2) y del 95 al 102 (HCDR3); y los residuos de aminoácidos de la CDR en el dominio variable de cadena ligera (VL) están numerados 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) y 89-97 (LCDR3). Bajo Chothia, los aminoácidos CDR en el VH están numerados 26-32 (HCDR1), 52-56 (HCDR2) y 95-102 (HCDR3); y los residuos de aminoácidos en VL están numerados 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2) y 91-96 (LCDR3). Al combinar las definiciones de CDR de Kabat y Chothia, las CDR consisten en los residuos de aminoácidos 26-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2) y 95-102 (HCDR3) en VH humano y los residuos de aminoácidos 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) y 89-97 (LCDR3) en VL humana.

En general, a menos que se indique específicamente, las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 pueden incluir cualquier combinación de una o más CDR de bucles hipervariables de Kabat y/o Chothia, por ejemplo, descritos en la Tabla 1.

En una realización, las siguientes definiciones se utilizan para las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 descritas en la Tabla 1: HCDR1 de acuerdo con las definiciones de CDR combinadas de Kabat y Chothia, y HCCDR 2-3 y LCCDR 1-3 de acuerdo con la definición de CDR de Kabat. Bajo todas las definiciones, cada VH y VL normalmente incluye tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el terminal amino hasta el terminal carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

Como se utiliza en este documento, una “secuencia de dominio variable de inmunoglobulina” se refiere a una secuencia de aminoácidos que puede formar la estructura de un dominio variable de inmunoglobulina. Por ejemplo, la secuencia puede incluir la totalidad o parte de la secuencia de aminoácidos de un dominio variable de origen natural. Por ejemplo, la secuencia puede o no incluir uno, dos o más aminoácidos de los terminales N o C, o puede incluir otras alteraciones que sean compatibles con la formación de la estructura de la proteína.

El término “sitio de unión a antígeno” se refiere a la parte de una molécula de anticuerpo que comprende determinantes que forman una interfaz que se une al polipéptido PD-1, o un epítipo del mismo. Con respecto a las proteínas (o miméticos de proteínas), el sitio de unión al antígeno incluye normalmente uno o más bucles (de por lo menos cuatro aminoácidos o miméticos de aminoácidos) que forman una interfaz que se une al polipéptido PD-1. Normalmente, el sitio de unión a antígeno de una molécula de anticuerpo incluye por lo menos una o dos CDR y/o bucles hipervariables, o más normalmente por lo menos tres, cuatro, cinco o seis CDR y/o bucles hipervariables.

Los términos “competir” o “competir cruzadamente” se utilizan indistintamente en el presente documento para referirse a la capacidad de una molécula de anticuerpo para interferir en la unión de una molécula de anticuerpo anti-PD-1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 proporcionada en este documento, a un objetivo, por ejemplo, PD-1 humano. La interferencia con la unión puede ser directa o indirecta (por ejemplo, a través de una modulación alostérica de la molécula de anticuerpo o el objetivo). El grado en que una molécula de anticuerpo puede interferir con la unión de otra molécula de anticuerpo al objetivo y, por lo tanto, si se puede decir que compete, se puede determinar utilizando un ensayo de unión de competencia, por ejemplo, un ensayo FACS, un ensayo ELISA o BIACORE. En algunas realizaciones, un ensayo de unión de competencia es un ensayo cuantitativo de competencia. En algunas realizaciones, se dice que una primera molécula de anticuerpo anti-PD-1 compete por la unión al objetivo con una segunda molécula de anticuerpo anti-PD-1 cuando la unión de la primera molécula de anticuerpo al objetivo se reduce en un 10% o más, por ejemplo, 20% o más, 30% o más, 40% o más, 50% o más, 55% o más, 60% o más, 65% o más, 70% o más, 75% o más, 80% o más, 85% o más, 90% o más, 95% o más, 98% o más, 99% o más en un ensayo de unión de competencia (por ejemplo, un ensayo competitivo descrito en este documento).

Los términos “anticuerpo monoclonal” o “composición de anticuerpo monoclonal” como se utilizan en este documento se refieren a una preparación de moléculas de anticuerpo de composición molecular única. Una composición de anticuerpo monoclonal muestra una única especificidad de unión y afinidad por un epítipo particular. Un anticuerpo monoclonal se puede producir mediante tecnología de hibridoma o mediante métodos que no utilizan tecnología de hibridoma (por ejemplo, métodos recombinantes).

Una proteína “efectivamente humana” es una proteína que no provoca una respuesta de anticuerpos neutralizantes, por ejemplo, la respuesta del anticuerpo humano anti-murino (HAMA). La HAMA puede ser problemática en varias circunstancias, por ejemplo, si la molécula de anticuerpo se administra repetidamente, por ejemplo, en el tratamiento de una condición de enfermedad crónica o recurrente. Una respuesta HAMA puede hacer que la administración repetida de anticuerpos sea potencialmente ineficaz debido a una mayor eliminación del anticuerpo del suero (véase, por ejemplo, Saleh et al., *Cancer Immunol. Immunother.*, 32: 180-190 (1990)) y también debido a posibles reacciones alérgicas (véase, por ejemplo, LoBuglio et al., *Hybridoma*, 5: 5117-5123 (1986)).

En otras realizaciones el anticuerpo se puede producir de forma recombinante, por ejemplo, producido por la presentación de fagos o por métodos combinatorios.

La visualización de fagos y los métodos combinatorios para generar anticuerpos se conocen en la técnica (como se describe en, por ejemplo, Ladner et al. Patente de Estados Unidos No. 5,223,409; Kang et al. Publicación Internacional No. WO 92/18619; Dower et al. Publicación Internacional No. WO 91/17271; Winter et al. Publicación Internacional WO 92/20791; Markland et al. Publicación Internacional No. WO 92/15679; Breitling et al. Publicación Internacional WO 93/01288; McCafferty et al. Publicación Internacional No. WO 92/01047; Garrard et al. Publicación Internacional No. WO 92/09690; Ladner et al. Publicación Internacional No. WO 90/02809; Fuchs et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay et al. (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85; Huse et al. (1989) *Science* 246:1275-1281; Griffiths et al. (1993) *EMBO J* 12:725-734; Hawkins et al. (1992) *J Mol Biol* 226:889-896; Clackson et al. (1991) *Nature* 352:624-628; Gram et al. (1992) *PNAS* 89:3576-3580; Garrad et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137; y Barbas et al. (1991) *PNAS* 88:7978-7982).

En una realización, el anticuerpo es un anticuerpo completamente humano (por ejemplo, un anticuerpo elaborado en un ratón que ha sido diseñado genéticamente para producir un anticuerpo a partir de una secuencia de inmunoglobulinas humana), o un anticuerpo no humano, por ejemplo, un anticuerpo de roedor (ratón o rata), cabra, primate (por ejemplo, mono), camello. Preferiblemente, el anticuerpo no humano es un roedor (anticuerpo de ratón o rata). Los métodos para producir anticuerpos contra roedores se conocen en la técnica.

- Los anticuerpos monoclonales humanos se pueden generar utilizando ratones transgénicos que portan los genes de inmunoglobulina humana en lugar del sistema de ratón. Los esplenocitos de estos ratones transgénicos inmunizados con el antígeno de interés se utilizan para producir hibridomas que secretan mAbs humanos con afinidades específicas para epítopos de una proteína humana (véase, por ejemplo, Wood et al. Solicitud Internacional WO 91/00906, Kucherlapati et al. Publicaciones PCT WO 91/10741; Lonberg et al. Solicitud Internacional WO 92/03918; Kay et al. Solicitud Internacional 92/03917; Lonberg, N. et al. 1994 Nature 368:856-859; Green, L.L. et al. 1994 Nature Genet. 7:13-21; Morrison, S.L. et al. 1994 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855; Bruggeman et al. 1993 Year Immunol 7:33-40; Tuailon et al. 1993 PNAS 90:3720-3724; Bruggeman et al. 1991 Eur J Immunol 21:1323-1326).
- Un anticuerpo puede ser uno en el que la región variable, o una porción de la misma, por ejemplo, las CDR, se generan en un organismo no humano, por ejemplo, una rata o un ratón. Los anticuerpos quiméricos, injertados con CDR y humanizados están dentro de la invención. Los anticuerpos generados en un organismo no humano, por ejemplo, una rata o ratón, y luego modificados, por ejemplo, en el marco variable o la región constante, para disminuir la antigenicidad en un humano están dentro de la invención.
- Los anticuerpos quiméricos se pueden producir mediante técnicas de ADN recombinante conocidas en la materia (véase Robinson et al., Solicitud de Patente Internacional PCT/US86/02269; Akira, et al., Solicitud de Patente Europea 184,187; Taniguchi, M., Solicitud de Patente Europea 171,496; Morrison et al., Solicitud de Patente Europea 173,494; Neuberger et al., Solicitud Internacional WO 86/01533; Cabilly et al. Patente de Estados Unidos No. 4,816,567; Cabilly et al., Solicitud de Patente Europea 125,023; Better et al. (1988 Science 240:1041-1043); Liu et al. (1987) PNAS 84:3439-3443; Liu et al., 1987, J. Immunol. 139:3521-3526; Sun et al. (1987) PNAS 84:214-218; Nishimura et al., 1987, Canc. Res. 47:999-1005; Wood et al. (1985) Nature 314:446-449; y Shaw et al., 1988, J. Natl Cancer Inst. 80:1553-1559).
- Un anticuerpo humanizado o CDR injertado tendrá por lo menos uno o dos, pero en general las tres CDR receptoras (de cadenas de inmunoglobulina pesadas y/o ligeras) reemplazadas por una CDR donante. El anticuerpo se puede reemplazar con por lo menos una porción de una CDR no humana o solo algunas de las CDR se pueden reemplazar con CDR no humanas. Solo es necesario reemplazar el número de CDR requeridas para la unión del anticuerpo humanizado a PD-1. Preferiblemente, el donante será un anticuerpo de roedor, por ejemplo, un anticuerpo de rata o ratón, y el receptor será un marco humano o un marco de consenso humano. Normalmente, la inmunoglobulina que proporciona las CDR se denomina "donante" y la inmunoglobulina que proporciona el marco se denomina "aceptor". En una realización, la inmunoglobulina donante es no humana (por ejemplo, un roedor). El marco aceptor es un marco de origen natural (por ejemplo, un humano) o un marco de consenso, o una secuencia de aproximadamente 85% o más, preferiblemente 90%, 95%, 99% o más, idéntica a la misma.
- Como se utiliza en el presente documento, el término "secuencia de consenso" se refiere a la secuencia formada por los aminoácidos (o nucleótidos) que ocurren con mayor frecuencia en una familia de secuencias relacionadas (véase, por ejemplo, Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Alemania, 1987). En una familia de proteínas, cada posición en la secuencia de consenso está ocupada por el aminoácido que ocurre con mayor frecuencia en esa posición en la familia. Si dos aminoácidos ocurren con la misma frecuencia, cualquiera de los dos se puede incluir en la secuencia de consenso. Un "marco de consenso" se refiere a la región marco en la secuencia de inmunoglobulina de consenso.
- Un anticuerpo se puede humanizar por métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Morrison, S. L., 1985, Science 229:1202-1207, por Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214, y por Queen et al. US 5,585,089, US 5,693,761 y US 5,693,762)
- Los anticuerpos humanizados o injertados en CDR se pueden producir mediante injerto de CDR o sustitución de CDR, en los que se pueden reemplazar uno, dos o todas las CDR de una cadena de inmunoglobulina. Véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos 5,225,539; Jones et al. 1986 Nature 321:552-525; Verhoeyan et al. 1988 Science 239:1534; Beidler et al. 1988 J. Immunol. 141:4053-4060; Winter US 5,225,539. Winter describe un método de injerto de CDR que se puede utilizar para preparar los anticuerpos humanizados de la presente invención (solicitud de patente del Reino Unido GB 2188638A, presentada el 26 de marzo, 1987; Patente de Estados Unidos 5,225,539).
- También están dentro del alcance de la invención los anticuerpos humanizados en los que se han sustituido, eliminado o agregado aminoácidos específicos. Los criterios para seleccionar los aminoácidos del donante se describen en US 5,585,089, por ejemplo, columnas 12-16 de US 5,585,089, por ejemplo, columnas 12-16 de US 5,585,089. Otras técnicas para humanizar anticuerpos se describen en Padlan et al. EP 519596 A1, publicado el 23 de diciembre, 1992.
- La molécula de anticuerpo puede ser un anticuerpo de cadena única. Un anticuerpo de cadena única (scFV) se puede diseñar por ingeniería (véase, por ejemplo, Colcher, D. et al. (1999) Ann NY Acad Sci 880: 263-80; y Reiter, Y. (1996) Clin Cancer Res 2: 245-52). El anticuerpo de cadena única puede ser dimerizado o multimerizado para generar anticuerpos multivalentes que tienen especificidades para diferentes epítopos de la misma proteína objetivo.

En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo tiene una región constante de cadena pesada seleccionada de, por ejemplo, las regiones constantes de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, y IgE; particularmente, seleccionada de, por ejemplo, las regiones constantes de cadena pesada (por ejemplo, humana) de IgG1, IgG2, IgG3, y IgG4. En otra realización, la molécula de anticuerpo tiene una región constante de cadena ligera seleccionada de, por ejemplo, las regiones constantes de cadena ligeras de capa o lambda (por ejemplo, humana). La región constante se puede alterar, por ejemplo, mutar, para modificar las propiedades del anticuerpo (por ejemplo, para aumentar y reducir uno o más de: unión del receptor de Fc, glicosilación de anticuerpos, el número de residuos de cisteína, función de célula efectora, y/o función de complemento). En una realización el anticuerpo tiene: función efectora; y puede fijar el complemento. En otras realizaciones, el anticuerpo no lo hace; las células efectoras de reclutamiento; o fijan el complemento. En otra realización, el anticuerpo tiene una capacidad reducida o nula para unirse a un receptor Fc. Por ejemplo, es un isotipo o subtipo, fragmento u otro mutante, que no admite la unión a un receptor Fc, por ejemplo, tiene una región de unión del receptor Fc mutagenizada o eliminada.

Los métodos para alterar una región constante de anticuerpo se conocen en la técnica. Anticuerpos con función alterada, por ejemplo, la afinidad alterada por un ligando efector, tal como FcR en una célula, o el componente C1 del complemento se puede producir al reemplazar por lo menos un residuo de aminoácido en la porción constante del anticuerpo con un residuo diferente (véase, por ejemplo, el documento EP 388,151 A1, U.S. Pat. No. 5,624,821 y U.S. Pat. No. 5,648,260). Se podrían describir tipos de alteraciones similares que, si se aplican a la inmunoglobulina de murino u otra especie, reducirían o eliminarían estas funciones.

Una molécula de anticuerpo se puede derivar o unir a otra molécula funcional (por ejemplo, otro péptido o proteína). Como se utiliza en este documento, una molécula de anticuerpo "derivada" es una que se ha modificado. Los métodos de derivación incluyen, pero no se limitan a, la adición de una fracción fluorescente, un radionucleótido, una toxina, una enzima o un ligando de afinidad, tal como la biotina. De acuerdo con lo anterior, las moléculas de anticuerpo de la invención pretenden incluir formas derivadas y modificadas de otro modo de los anticuerpos descritos en el presente documento, que incluyen las moléculas de inmuno adhesión. Por ejemplo, una molécula de anticuerpo se pueden unir funcionalmente (por acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otra manera) a una o más entidades moleculares, tales como otro anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico o un diacuerpo), un agente detectable, un agente citotóxico, un agente farmacéutico y/o una proteína o péptido que puede mediar la asociación del anticuerpo o la porción del anticuerpo con otra molécula (tal como una región central de estreptavidina o una etiqueta de polihistidina).

Un tipo de molécula de anticuerpo derivado se produce mediante el entrecruzamiento de dos o más anticuerpos (del mismo tipo o de diferentes tipos, por ejemplo, para crear anticuerpos biespecíficos). Los entrecruzadores adecuados incluyen aquellos que son heterobifuncionales, que tienen dos grupos claramente reactivos separados por un separador apropiado (por ejemplo, éster de m-maleimidobenzil-N-hidroxisuccinimida) u homobifuncionales (por ejemplo, suberato de disuccinimidilo). Dichos ligadores están disponibles en Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois.

Agentes detectables útiles con los cuales una molécula de anticuerpo de la invención se puede derivar (o marcar) para incluir compuestos fluorescentes, diversas enzimas, grupos protésicos, materiales luminiscentes, materiales bioluminiscentes, átomos metálicos emisores de fluorescentes, por ejemplo, europio (Eu) y otros antánidos, y materiales radiactivos (descritos a continuación). Agentes detectables fluorescentes de ejemplo incluyen fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, cloruro de 5-dimetilamina 1-naftalensulfonilo, ficoeritrina y similares. Un anticuerpo también se puede derivar con enzimas detectables, tales como fosfatasa alcalina, peroxidasa de rábano picante, β -galactosidasa, acetilcolinesterasa, glucosa oxidasa y similares. Cuando un anticuerpo se deriva de una enzima detectable, se detecta al agregar reactivos adicionales que la enzima utiliza para producir un producto de reacción detectable. Por ejemplo, cuando está presente la peroxidasa de rábano picante del agente detectable, la adición de peróxido de hidrógeno y diaminobenzidina conduce a un producto de reacción coloreado, que es detectable. Una molécula de anticuerpo también se puede derivar con un grupo protésico (por ejemplo, estreptavidina/biotina y avidina/biotina). Por ejemplo, un anticuerpo se puede derivar con biotina y detectarse a través de la medición indirecta de la unión de avidina o estreptavidina. Ejemplos de materiales fluorescentes adecuados incluyen umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, fluoresceína diclorotriazinilamina, cloruro de dansilo o ficoeritrina; un ejemplo de un material luminiscente incluye luminol; y ejemplos de materiales bioluminiscentes incluyen luciferasa, luciferina y aequorina.

La molécula de anticuerpo etiquetada se puede utilizar, por ejemplo, de manera diagnóstica y/o experimental en varios contextos, que incluyen (i) aislar un antígeno predeterminado mediante técnicas estándar, tal como cromatografía de afinidad o inmunoprecipitación; (ii) detectar un antígeno predeterminado (por ejemplo, en un lisado celular o sobrenadante celular) para evaluar la abundancia y el patrón de expresión de la proteína; (iii) monitorizar los niveles de proteína en el tejido como parte de un procedimiento de prueba clínica, por ejemplo, para determinar la eficacia de un régimen de tratamiento dado.

Las moléculas de un anticuerpo se pueden conjugar con otra entidad molecular, normalmente una etiqueta o un agente o fracción terapéutica (por ejemplo, un agente citotóxico o citostático). Los isótopos radiactivos se pueden utilizar en aplicaciones diagnósticas o terapéuticas. Los isótopos radiactivos que se pueden acoplar a los anticuerpos anti-PD-1 incluyen, pero no se limitan a, emisores α , β o γ , o emisores β y γ . Dichos isótopos radiactivos

incluyen, pero no se limitan a, yodo (^{131}I o ^{125}I), itrio (^{90}Y), lutecio (^{177}Lu), actinio (^{225}Ac), praseodimio, astatino (^{211}At), renio (^{186}Re), bismuto (^{212}Bi o ^{213}Bi), indio (^{111}In), tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), fósforo (^{32}P), rodio (^{106}Rh), azufre (^{35}S), carbono (^{14}C), tritio (^3H), cromo (^{51}Cr), cloro (^{36}Cl), cobalto (^{57}Co o ^{58}Co), hierro (^{59}Fe), selenio (^{75}Se), o galio (^{67}Ga). Los radioisótopos útiles como agentes terapéuticos incluyen itrio (^{90}Y), lutecio (^{177}Lu), actinio (^{225}Ac), praseodimio, astatina (^{211}At), renio (^{186}Re), bismuto (^{212}Bi o ^{213}Bi), y rodio (^{106}Rh). Los radioisótopos útiles como etiquetas, por ejemplo, para uso en diagnósticos, incluyen yodo (^{131}I o ^{125}I), indio (^{111}In), tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), fósforo (^{32}P), carbono (^{14}C) y tritio (^3H), o uno o más de los isótopos terapéuticos mencionados anteriormente.

La divulgación proporciona moléculas de anticuerpos radioetiquetados y métodos para etiquetarlos. En una realización, se describe un método para etiquetar una molécula de anticuerpo. El método incluye poner en contacto una molécula de anticuerpo, con un agente quelante, para producir de esta manera un anticuerpo conjugado. El anticuerpo conjugado se radioetiqueta con un radioisótopo, por ejemplo, ^{111}In indio, ^{90}Y itrio y ^{177}Lu lutecio, para producir de esta manera una molécula de anticuerpo etiquetada.

Como se discutió anteriormente, la molécula de anticuerpo se puede conjugar con un agente terapéutico. Los radioisótopos terapéuticamente activos ya han sido mencionados. Ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen taxol, citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, mitomicina, etopósido, tenopósido, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorubicina, daunorrubicina, dihidroxi antracina diona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-deshidrotosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, puromicina, maitansinoides, por ejemplo, maitansinol (véase Patente de Estados Unidos No. 5,208,020), CC-1065 (véase Patentes De Estados Unidos Nos. 5,475,092, 5,585,499, 5,846,545) y análogos u homólogos de los mismos. Los agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracil decarbazina), agentes alquilantes (por ejemplo, mecloretamina, tioepa clorambucilo, CC-1065, melfalan, carmustina (BSNU) y lomustina (CCNU), ciclotosfamida, busulfan, dibromomannitol, estreptozotocina, mitomicina C, y cis-diclorodiamina platino (II) (DDP) cisplatino) antraciclinas (por ejemplo, daunorrubicina (anteriormente daunomicina) y doxorubicina), antibióticos (por ejemplo dactinomicina (anteriormente actinomicina), bleomicina, mitramicina y antramicina (AMC)), y agentes anti-mitóticos (por ejemplo, vincristina, vinblastina, taxol y maitansinoides).

En un aspecto, la divulgación presenta un método para proporcionar una molécula de unión a objetivo que se une específicamente a un receptor de PD-1. Por ejemplo, la molécula de unión a objetivo es una molécula de anticuerpo. El método incluye: proporcionar una proteína objetivo que comprende por lo menos una porción de proteína no humana, la porción es homóloga a (por lo menos 70, 75, 80, 85, 87, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98% idénticas a) una porción correspondiente de una proteína objetivo humana, pero que difiere en por lo menos un aminoácido (por ejemplo, por lo menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, o nueve aminoácidos); obtener una molécula de anticuerpo que se une específicamente al antígeno; y evaluar la eficacia del agente de unión en modular la actividad de la proteína objetivo. El método puede incluir adicionalmente administrar la agente de unión (por ejemplo, molécula de anticuerpo) o un derivado (por ejemplo, una molécula de anticuerpo humanizada) a un sujeto humano.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo multi-específica (por ejemplo, una biespecífica o triespecífica). Los protocolos para generar moléculas de anticuerpos biespecíficos o heterodiméricos se conocen en la técnica; que incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, el enfoque de "mando en un orificio" descrito en, por ejemplo, el documento US 5731168; el emparejamiento Fc de la dirección electrostática como se describe en, por ejemplo, los documentos WO 09/089004, WO 06/106905 y WO 2010/129304; formación de heterodímeros de dominios de intercambio de cadena (SEED) como se describe en, por ejemplo, el documento WO 07/110205; Intercambio de brazo Fab como se describe en, por ejemplo, los documentos WO 08/119353, WO 2011/131746 y WO 2013/060867; el conjugado de doble anticuerpo, por ejemplo, mediante el entrecruzamiento de anticuerpos para generar una estructura biespecífica utilizando un reactivo heterobifuncional que tiene un grupo reactivo con amina y un grupo reactivo con sulfhidrilo como se describe en, por ejemplo, el documento US 4433059; los determinantes de anticuerpos biespecíficos generados por la recombinación de medios anticuerpos (pares de cadenas pesadas-ligeras o Fab) de diferentes anticuerpos a través del ciclo de reducción y oxidación de los enlaces disulfuro entre las dos cadenas pesadas, como se describe en, por ejemplo, el documento US 4444878; anticuerpos trifuncionales, por ejemplo, tres fragmentos Fab' entrecruzados a través de grupos reactivos con sulfhidrilo, como se describe en, por ejemplo, el documento US 5273743; proteínas de unión biosintética, por ejemplo, un par de scFv entrecruzados a través de colas de terminal C, preferiblemente a través de disulfuro o entrecruzamiento químico reactivo con aminas, como se describe en, por ejemplo, el documento US 5534254; los anticuerpos bifuncionales, por ejemplo, fragmentos Fab con diferentes especificidades de unión dimerizadas a través de cremalleras de leucina (por ejemplo, c-fos y c-jun) que han reemplazado el dominio constante, como se describe en, por ejemplo, el documento US 5582996; receptores mono y oligovalentes biespecíficos y oligoespecíficos, por ejemplo, regiones VH-CH1 de dos anticuerpos (dos fragmentos Fab) unidos a través de un separador polipeptídico entre la región CH1 de un anticuerpo y la región VH del otro anticuerpo normalmente con cadenas ligeras asociadas, como se describe en, por ejemplo, el documento US 5591828; conjugados de ADN-anticuerpo biespecíficos, por ejemplo, entrecruzamiento de anticuerpos o fragmentos Fab a través de una pieza de ADN de doble cadena, como se describe en, por ejemplo, el documento US 5635602; proteínas de fusión biespecíficas, por ejemplo, una construcción de expresión que contiene dos scFv con un ligador peptídico helicoidal hidrófilo entre ellos y una región constante completa, como se describe en, por ejemplo, el documento US 5637481; proteínas de unión multivalentes y multiespecíficas, por ejemplo, dímero de polipéptidos que tienen un primer dominio con región de unión de la

región variable de cadena pesada de Ig, y segundo dominio con región de unión de la región variable de cadena ligera de Ig, generalmente denominados diacuerpos (estructuras de orden superior también se divulgan creando moléculas biespecíficas, triespecíficas o tetraspecíficas, como se describe en, por ejemplo, el documento US 5837242; construcciones de minicuerpos con cadenas VL y VH enlazadas además conectadas con separadores peptídicos a una región bisagra de anticuerpo y región CH3, que se pueden dimerizar para formar moléculas biespecíficas/multivalentes, como se describe en, por ejemplo, el documento US 5837821; dominios VH y VL unidos con un ligador peptídico corto (por ejemplo, 5 o 10 aminoácidos) o ningún ligador en ninguna orientación, que puede formar dímeros para formar diacuerpos biespecíficos, trímeros y tetrameros, como se describe en, por ejemplo, el documento US 5844094; Cadena de dominios VH (o dominios VL en miembros de la familia) conectados por enlaces peptídicos con enlaces cruzados los grupos en el extremo C se asocian adicionalmente con los dominios VL para formar una serie de FV (o scFv), como se describe en, por ejemplo, el documento US 5864019; y los polipéptidos de unión de cadena única con un dominio VH y un dominio VL unidos a través de un ligador peptídico se combinan en estructuras multivalentes a través de entrecruzamiento no covalente o químico para formar, por ejemplo, estructuras homobivalentes, heterobivalentes, trivalentes y tetravalentes utilizando tanto scFV como formato tipo diacuerpo, como se describe en, por ejemplo, el documento US 5869620. Moléculas adicionales multiespecíficas y biespecíficas de ejemplo y métodos para hacer las mismas se encuentran, por ejemplo, en los documentos US5910573, US5932448, US5959083, US5989830, US6005079, US6239259, US6294353, US6333396, US6476198, US6511663, US6670453, US6743896, US6809185, US6833441, US7129330, US7183076, US7521056, US7527787, US7534866, US7612181, US2002004587A1, US2002076406A1, US2002103345A1, US2003207346A1, US2003211078A1, US2004219643A1, US2004220388A1, US2004242847A1, US2005003403A1, US2005004352A1, US2005069552A1, US2005079170A1, US2005100543A1, US2005136049A1, US2005136051A1, US2005163782A1, US2005266425A1, US2006083747A1, US2006120960A1, US2006204493A1, US2006263367A1, US2007004909A1, US2007087381A1, US2007128150A1, US2007141049A1, US2007154901A1, US2007274985A1, US2008050370A1, US2008069820A1, US2008152645A1, US2008171855A1, US2008241884A1, US2008254512A1, US2008260738A1, US2009130106A1, US2009148905A1, US2009155275A1, US2009162359A1, US2009162360A1, US2009175851A1, US2009175867A1, US2009232811A1, US2009234105A1, US2009263392A1, US2009274649A1, EP346087A2, WO0006605A2, WO02072635A2, WO04081051A1, WO06020258A2, WO2007044887A2, WO2007095338A2, WO2007137760A2, WO2008119353A1, WO2009021754A2, WO2009068630A1, WO9103493A1, WO9323537A1, WO9409131A1, WO9412625A2, WO9509917A1, WO9637621A2, WO9964460A1.

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 (por ejemplo, una molécula mono-específica, biespecífica, o molécula de anticuerpo multiespecífica) se une covalentemente, por ejemplo, se fusiona, a otro socio, por ejemplo, una proteína, por ejemplo, una, dos o más citoquinas, por ejemplo, como una molécula de fusión por ejemplo una proteína de fusión. En otras realizaciones, la molécula de fusión comprende una o más proteínas, por ejemplo, una, dos o más citoquinas. En una realización, la citoquina es una interleuquina (IL) seleccionada de uno, dos, tres o más de IL-1, IL-2, IL-12, IL-15 o IL-21. En una realización, una molécula de anticuerpo biespecífica tiene una primera especificidad de unión a un primer objetivo (por ejemplo, a PD-1), una segunda especificidad de unión a un segundo objetivo (por ejemplo, LAG-3 o TIM-3), y se une opcionalmente a un dominio de interleuquina (por ejemplo, IL-12) por ejemplo, IL-12 de longitud completa o una porción del mismo.

Una "proteína de fusión" y un "polipéptido de fusión" se refieren a un polipéptido que tiene por lo menos dos porciones unidas por enlace covalente, en la que cada una de las porciones es un polipéptido que tiene una propiedad diferente. La propiedad puede ser una propiedad biológica, tal como la actividad *in vitro* o *in vivo*. La propiedad también puede ser una propiedad química o física simple, tal como la unión a una molécula objetivo, catálisis de una reacción, etc. Las dos porciones se pueden unir directamente mediante un enlace peptídico único o a través de un ligador peptídico, pero están en el marco de lectura entre sí.

Esta invención proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que codifica la molécula de anticuerpo anterior de la invención, vectores y células anfitrionas de la misma. La molécula de ácido nucleico incluye, pero no se limita a ARN, ADN genómico y ADNc.

50 Moléculas de anticuerpo anti-PD-1 de ejemplo

De acuerdo con la invención, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 incluye:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 de la SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 5, y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 13, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 14, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 33 de acuerdo con Chothia;

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 seleccionada de SEQ ID NO: 1; una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 10, una

secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 11, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 32 de acuerdo con Kabat;

5 (c) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 de la SEQ ID NO: 224, una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 5, y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 13, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 14, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 33 de acuerdo con Chothia, o

10 (d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 de la SEQ ID NO: 224; una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 10, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 11, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 32 de acuerdo con Kabat.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende:

15 (i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 seleccionada de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 224; una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 10, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 11, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 32 de acuerdo con Kabat.

20 En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 seleccionada de SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 224; una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 5, y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y

25 (ii) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 13, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 14, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 33 de acuerdo con Chothia.

30 En las realizaciones de las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente, la VHCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En otras realizaciones, la VHCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4. En aún otras realizaciones, la secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 de la SEQ ID NO: 224.

35 En las realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente tienen una región variable de cadena pesada que comprende por lo menos una región de marco (FW) que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166, o 169, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 90% idéntica a la misma, o que tiene no más de dos sustituciones, inserciones o supresiones de aminoácidos en comparación con la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166, o 169.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente tienen una región variable de cadena pesada que comprende por lo menos una región de marco que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166, o 169.

40 En aún otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente tienen una región variable de cadena pesada que comprende por lo menos dos, tres, o cuatro regiones de marco que comprenden las secuencias de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166, o 169.

45 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una secuencia de aminoácidos de VHFW1 de la SEQ ID NO: 147 o 151, una secuencia de aminoácidos de VHFW2 de la SEQ ID NO: 153, 157, o 160, y una secuencia de aminoácidos de VHFW3 de la SEQ ID NO: 162 o 166, y, opcionalmente, comprende adicionalmente una secuencia de aminoácidos de VHFW4 de la SEQ ID NO: 169.

50 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente tienen una región variable de cadena ligera que comprende por lo menos una región de marco que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205, o 208, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 90% idéntica a la misma, o que tiene no más de dos sustituciones, inserciones o supresiones de aminoácidos en comparación con la secuencia de aminoácidos de cualquiera de 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205, o 208.

- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente tienen una región variable de cadena ligera que comprende por lo menos una región de marco que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205, o 208.
- 5 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente tienen una región variable de cadena ligera que comprende por lo menos dos, tres, o cuatro regiones de marco que comprenden las secuencias de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205, o 208.
- 10 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una secuencia de aminoácidos de VLFW1 de la SEQ ID NO: 174, 177, 181, 183, o 185, una secuencia de aminoácidos de VLFW2 de la SEQ ID NO: 187, 191, o 194, y una secuencia de aminoácidos de VLFW3 de la SEQ ID NO: 196, 200, 202, o 205, y, opcionalmente, comprende adicionalmente una secuencia de aminoácidos de VLFW4 de la SEQ ID NO: 208.
- En otras realizaciones, los anticuerpos mencionados anteriormente comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 85% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NOs: 38, 50, 82, o 86.
- 15 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38, 50, 82, o 86.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 85% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NOs: 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74, o 78.
- 20 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74, o 78.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38.
- 25 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50.
- 30 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52 o SEQ ID NO: 102.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 82.
- 35 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 84.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 86.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 88.
- 40 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44.
- 45 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 46.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54.

- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56.
- 5 En otras realizaciones, los anticuerpos mencionados anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64.
- 10 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68.
- 15 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72.
- 20 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 76.
- 25 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 80.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 84 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72.
- 30 En otras realizaciones, los anticuerpos mencionados anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 84 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 88 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68.
- 35 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se seleccionan de un Fab, F(ab')₂, Fv, o un fragmento Fv de cadena sencilla (scFv).
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una región constante de cadena pesada seleccionada de IgG1, IgG2, IgG3, y IgG4.
- 40 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una región constante de cadena ligera seleccionada de las regiones constantes de cadena ligeras de capa o lambda.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una región constante de cadena pesada IgG4 humana con una mutación en la posición 228 de acuerdo con la numeración de la UE o posición 108 de la SEQ ID NO: 212 o 214 y una región constante de cadena ligera kappa.
- 45 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una región constante de cadena pesada IgG4 humana con una mutación de Serina a Prolina en la posición 228 de acuerdo con la numeración de la UE o posición 108 de la SEQ ID NO: 212 o 214 y una región constante de cadena ligera kappa.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una región constante de cadena pesada IgG1 humana con una mutación de Asparagina a Alanina en la posición 297 de acuerdo con la numeración de la UE o posición 180 de la SEQ ID NO: 216 y una región constante de cadena ligera kappa.
- 50

- 5 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una región constante de cadena pesada IgG1 humana con una mutación de Aspartato a Alanina en la posición 265 de acuerdo con la numeración de la UE o posición 148 de la SEQ ID NO: 217, y mutación de Prolina a Alanina en la posición 329 de acuerdo con la numeración de la UE o posición 212 de la SEQ ID NO: 217 y una región constante de cadena ligera kappa.
- 10 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una región constante de cadena pesada IgG1 humana con una mutación de Leucina a Alanina en la posición 234 de acuerdo con la numeración de la UE o posición 117 de la SEQ ID NO: 218, y mutación Leucina a Alanina en la posición 235 de acuerdo con la numeración de la UE o posición 118 de la SEQ ID NO: 218 y una región constante de cadena ligera kappa.
- 15 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente son capaces de unirse a PD-1 humana con una constante de disociación (K_D) de menos de aproximadamente 0.2 nM.
- En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a PD-1 humana con una K_D de menos de aproximadamente 0.2 nM, 0.15 nM, 0.1 nM, 0.05 nM, o 0.02 nM, por ejemplo, aproximadamente 0.13 nM a 0.03 nM, por ejemplo, aproximadamente 0.077 nM a 0.088 nM, por ejemplo, aproximadamente 0.083 nM, por ejemplo, según se mide por un método Biacore.
- 20 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a PD-1 de cynomolgus con una K_D de menos de aproximadamente 0.2 nM, 0.15 nM, 0.1 nM, 0.05 nM, o 0.02 nM, por ejemplo, aproximadamente 0.11 nM a 0.08 nM, por ejemplo, aproximadamente 0.093 nM, por ejemplo, según se mide por un método Biacore.
- 25 En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a tanto PD-1 humana como PD-1 de cynomolgus K_D similar, por ejemplo, en el rango nM, por ejemplo, según se mide por un método Biacore. En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a una proteína de fusión PD-1 humana-Ig con una K_D de menos de aproximadamente 0.1 nM, 0.075 nM, 0.05 nM, 0.025 nM, o 0.01 nM, por ejemplo, aproximadamente 0.04 nM, por ejemplo, según se mide por ELISA.
- En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen unas células Jurkat que expresan PD-1 humana (por ejemplo, células Jurkat transfectadas con PD-1 humana) con una K_D de menos de aproximadamente 0.1 nM, 0.075 nM, 0.05 nM, 0.025 nM, o 0.01 nM, por ejemplo, aproximadamente 0.06 nM, por ejemplo, según se mide por análisis FACS.
- 30 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a células T de cynomolgus con una K_D de menos de aproximadamente 1 nM, 0.75 nM, 0.5 nM, 0.25 nM, o 0.1 nM, por ejemplo, aproximadamente 0.4 nM, por ejemplo, según se mide por análisis FACS.
- 35 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen unas células que expresan PD-1 de cynomolgus (por ejemplo, células transfectadas con PD-1 de cynomolgus) con una K_D de menos de aproximadamente 1 nM, 0.75 nM, 0.5 nM, 0.25 nM, o 0.01 nM, por ejemplo, aproximadamente 0.6 nM, por ejemplo, según se mide por análisis FACS.
- 40 En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente no son reactivas cruzadas con PD-1 de ratón o rata. En otras realizaciones, los anticuerpos mencionados anteriormente son reactivos cruzados con PD-1 de rhesus. Por ejemplo, la reactividad cruzada se puede medir por un método Biacore o un ensayo de unión utilizando células que expresa PD-1 (por ejemplo, células 300.19 que expresan PD-1 humana). En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente unen un dominio similar a Ig extracelular de PD-1.
- 45 Las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente son capaces de reducir la unión de PD-1 a PD-L1 y PD-L2 o una célula que expresa PD-L1 y PD-L2. En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente reducen (por ejemplo, bloquean) la unión de PD-L1 a una célula que expresa PD-1 (por ejemplo, células 300.19 que expresan PD-1 humana) con una IC_{50} de menos de aproximadamente 1.5 nM, 1 nM, 0.8 nM, 0.6 nM, 0.4 nM, 0.2 nM, o 0.1 nM, por ejemplo, entre aproximadamente 0.79 nM y aproximadamente 1.09 nM, por ejemplo, aproximadamente 0.94 nM, o aproximadamente 0.78 nM o menos, por ejemplo, aproximadamente 0.3 nM.
- 50 En algunas realizaciones, los anticuerpos mencionados anteriormente reducen (por ejemplo, bloquean) la unión de PD-L2 a una célula que expresa PD-1 (por ejemplo, células 300.19 que expresan PD-1 humana) con una IC_{50} de menos de aproximadamente 2 nM, 1.5 nM, 1 nM, 0.5 nM, o 0.2 nM, por ejemplo, entre aproximadamente 1.05 nM y aproximadamente 1.55 nM, o aproximadamente 1.3 nM o menos, por ejemplo, aproximadamente 0.9 nM.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente son capaces de mejorar una respuesta de células T específicas a antígeno.
- 55 En las realizaciones, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo monoespecífica o una molécula de anticuerpo biespecífica. En las realizaciones, la molécula de anticuerpo tiene una primera especificidad de unión

para PD-1 y una segunda especificidad de unión para TIM-3, LAG-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, CEACAM-3, y/o CEACAM-5), PD-L1 o PD-L2. En las realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo, por ejemplo, un medio anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un medio anticuerpo.

5 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente aumentan la expresión de IL-2 a partir de células activadas por enterotoxina estafilocócica B (SEB) (por ejemplo, a 25 µg/mL) en por lo menos aproximadamente 2, 3, 4, 5 veces, por ejemplo, aproximadamente 2 a 3 veces, por ejemplo, aproximadamente 2 a 2.6 veces, por ejemplo, aproximadamente 2.3 veces, en comparación con la expresión de IL-2 cuando se utiliza un control de isotipo (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, como se mide en un ensayo de activación de células T SEB o un
10 ensayo ex vivo de sangre completa humana.

En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente aumentan la expresión de IFN-γ a partir de células T estimuladas por anti-CD3 (por ejemplo, a 0.1 µg/mL) en por lo menos aproximadamente 2, 3, 4, 5 veces, por ejemplo, aproximadamente 1.2 a 3.4 veces, por ejemplo, aproximadamente 2.3 veces, en comparación con la expresión de IFN-γ cuando se utiliza un control de isotipo (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, como se mide en
15 un ensayo de actividad de IFN-γ.

En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente aumentan la expresión de IFN-γ a partir de células T activadas por SEB (por ejemplo, a 3 pg/mL) en por lo menos aproximadamente 2, 3, 4, 5 veces, por ejemplo, aproximadamente 0.5 a 4.5 veces, por ejemplo, aproximadamente 2.5 veces, en comparación con la expresión de IFN-γ cuando se utiliza un control de isotipo (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, como se mide en un
20 ensayo de actividad de IFN-γ.

En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente aumentan la expresión de IFN-γ a partir de células T activadas con un péptido CMV en por lo menos aproximadamente 2, 3, 4, 5 veces, por ejemplo, aproximadamente 2 a 3.6 veces, por ejemplo, aproximadamente 2.8 veces, en comparación con la expresión de IFN-γ cuando se utiliza un control de isotipo (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, como se mide en un ensayo de actividad
25 de IFN-γ.

En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente aumentan la proliferación de células T CD8+ activadas con un péptido CMV en por lo menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 veces, por ejemplo, aproximadamente 1.5 veces, en comparación con la proliferación de células T CD8+ cuando se utiliza un control de isotipo (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, según se mide por el porcentaje de células T CD8+ que pasan a través de
30 por lo menos n (por ejemplo, n = 2 o 4) divisiones celulares.

En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente tienen una C_{max} entre aproximadamente 100 µg/mL y aproximadamente 500 µg/mL, entre aproximadamente 150 µg/mL y aproximadamente 450 µg/mL, entre aproximadamente 250 µg/mL y aproximadamente 350 µg/mL, o entre aproximadamente 200 µg/mL y aproximadamente 400 µg/mL, por ejemplo, aproximadamente 292.5 µg/mL, por
35 ejemplo, que se mide en monos.

En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente tienen un T_{1/2} entre aproximadamente 250 horas y aproximadamente 650 horas, entre aproximadamente 300 horas y aproximadamente 600 horas, entre aproximadamente 350 horas y aproximadamente 550 horas, o entre aproximadamente 400 horas y aproximadamente 500 horas, por ejemplo, aproximadamente 465.5 horas, por ejemplo, que se mide en monos.

40 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a PD-1 con una K_D más lenta que 5 x 10⁻⁴, 1 x 10⁻⁴, 5 x 10⁻⁵, o 1 x 10⁻⁵ s⁻¹, por ejemplo, aproximadamente 2.13 x 10⁻⁴ s⁻¹, por ejemplo, según se mide por un método Biacore. En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a PD-1 con una K_a más rápida que 1 x 10⁴, 5 x 10⁴, 1 x 10⁵, o 5 x 10⁵ M⁻¹s⁻¹, por ejemplo, aproximadamente 2.78 x 10⁵ M⁻¹s⁻¹, por ejemplo, según se mide por un método Biacore.

45 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 anteriormente mencionadas se unen a uno o más residuos dentro de la cadena C, bucle CC', cadena C' y bucle FG de PD-1. La estructura de dominio de PD-1 se describe, por ejemplo, en Cheng et al., "Structure and Interactions of the Human Programmed Cell Death 1 Receptor" J. Biol. Chem. 2013, 288:11771-11785. Como se describe en Cheng et. al., la cadena C comprende residuos F43-M50, el bucle CC' comprende S51-N54, la cadena C' comprende residuos Q55-F62, y el bucle FG
50 comprende residuos L108-I114 (numeración de aminoácido de acuerdo con Chang et al. supra). De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, un anticuerpo anti-PD-1 como se describe en este documento se une a por lo menos un residuo en uno o más de los rangos F43-M50, S51-N54, Q55-F62, y L108-I114 de PD-1. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-PD-1 como se describe en este documento se une a por lo menos un residuo en dos, tres, o todos los cuatro rangos F43-M50, S51-N54, Q55-F62, y L108-I114 de PD-1. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 se une a un residuo rn PD-1 que también es parte de un sitio de unión para uno o ambos de
55 PD-L1 y PD-L2.

En otro aspecto, la invención proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que codifica cualquiera de las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente de la invención, vectores y células anfitrionas de las mismas.

También se proporciona un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo región variable de cadena pesada o región variable de cadena ligera, o ambas, de cualquiera de las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente.

5 En una realización, el ácido nucleico aislado codifica las CDR de cadena pesada 1-3, en las que dicho ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 108-112, 223, 122-126, 133-137, o 144-146, y codifica las CDR de cadena ligera 1-3, en las que dicho ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 113-120, 127-132, o 138-143.

10 En otras realizaciones, el ácido nucleico anteriormente mencionado comprende adicionalmente una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable de cadena pesada, en la que dicha secuencia de nucleótidos es por lo menos 85% idéntica a cualquiera de la SEQ ID NO: 39, 51, 83, 87, 90, 95, o 101.

En otras realizaciones, el ácido nucleico anteriormente mencionado comprende adicionalmente una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable de cadena pesada, en la que dicha secuencia de nucleótidos comprende cualquiera de la SEQ ID NO: 39, 51, 83, 87, 90, 95, o 101.

15 En otras realizaciones, el ácido nucleico anteriormente mencionado comprende adicionalmente una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena pesada, en la que dicha secuencia de nucleótidos es por lo menos 85% idéntica a cualquiera de la SEQ ID NO: 41, 53, 85, 89, 92, 96, o 103.

En otras realizaciones, el ácido nucleico anteriormente mencionado comprende adicionalmente una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena pesada, en la que dicha secuencia de nucleótidos comprende cualquiera de la SEQ ID NO: 41, 53, 85, 89, 92, 96, o 103.

20 En otras realizaciones, el ácido nucleico anteriormente mencionado comprende adicionalmente una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable de cadena ligera, en la que dicha secuencia de nucleótidos es por lo menos 85% idéntica a cualquiera de la SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105, o 107.

25 En otras realizaciones, el ácido nucleico anteriormente mencionado comprende adicionalmente una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable de cadena ligera, en la que dicha secuencia de nucleótidos comprende cualquiera de la SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105, o 107.

En otras realizaciones, el ácido nucleico anteriormente mencionado comprende adicionalmente una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena ligera, en la que dicha secuencia de nucleótidos es por lo menos 85% idéntica a cualquiera de la SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105 o 107.

30 En otras realizaciones, el ácido nucleico anteriormente mencionado comprende adicionalmente una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena ligera, en la que dicha secuencia de nucleótidos comprende cualquiera de la SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105 o 107.

En ciertas realizaciones, se proporcionan uno o más vectores de expresión y células anfitrionas que comprenden los ácidos nucleicos anteriormente mencionados.

35 También se proporciona un método para producir una molécula de anticuerpo o fragmento del mismo, que comprende cultivar la célula anfitriona como se describe en este documento bajo condiciones adecuadas para expresión génica.

Composiciones farmacéuticas y Kits

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticamente aceptables, que incluyen una molécula de anticuerpo de la invención, formulada junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Como se utiliza en el presente documento, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares que son fisiológicamente compatibles. El portador puede ser adecuado para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, rectal, espinal o epidérmica (por ejemplo, mediante inyección o infusión).

45 Las composiciones de esta invención pueden estar en una variedad de formas. Estas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, tales como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables e infusibles), dispersiones o suspensiones, liposomas y supositorios. La forma preferida depende del modo de administración previsto y la aplicación terapéutica. Las composiciones preferidas típicas están en forma de soluciones inyectables o infusibles. El modo preferido de administración es parenteral (por ejemplo, intravenoso, subcutáneo, intraperitoneal, intramuscular). En una realización preferida, el anticuerpo se administra por infusión o inyección intravenosa. En otra realización preferida, el anticuerpo se administra mediante inyección intramuscular o subcutánea.

50 Las frases "administración parenteral" y "administrada parenteralmente" como se utilizan en este documento significan modos de administración distintos a la administración enteral y tópica, usualmente por inyección, e incluyen, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular,

intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal.

5 Las composiciones terapéuticas normalmente deberían ser estériles y estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición se puede formular como una solución, microemulsión, dispersión, liposoma u otra estructura ordenada adecuada para una alta concentración de anticuerpos. Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar al incorporar el compuesto activo (es decir, el anticuerpo o la porción de anticuerpo) en la cantidad requerida en un solvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan al incorporar el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de aquellos enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son el secado al vacío y el secado por congelación que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución previamente esterilizada y filtrada del mismo. La fluidez adecuada de una solución se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de surfactantes. La absorción prolongada de composiciones inyectables se puede lograr al incluir en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina.

20 Las moléculas de anticuerpo se pueden administrar mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica, aunque para muchas aplicaciones terapéuticas, la ruta/modo de administración preferido es la inyección o infusión intravenosa. Por ejemplo, las moléculas de anticuerpo se pueden administrar por infusión intravenosa a una velocidad de más de 20 mg/min, por ejemplo, 20-40 mg/min, y normalmente mayor o igual a 40 mg/min para alcanzar una dosis de aproximadamente 35 mg a 440 mg/m², normalmente alrededor de 70 a 310 mg/m², y más normalmente, alrededor de 110 a 130 mg/m². En realizaciones, las moléculas de anticuerpo se pueden administrar por infusión intravenosa a una velocidad de menos de 10 mg/min; preferiblemente menor o igual a 5 mg/min para alcanzar una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg/m², preferiblemente de aproximadamente 5 a 50 mg/m², de 7 a 25 mg/m² y más preferiblemente, aproximadamente 10 mg/m². Como apreciarán los expertos en la técnica, la ruta y/o el modo de administración variarán dependiendo de los resultados deseados. En ciertas realizaciones, el compuesto activo se puede preparar con un portador que protegerá el compuesto contra la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes, parches transdérmicos y sistemas de suministro microencapsulados. Se pueden utilizar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como acetato de etilvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Muchos métodos para la preparación de tales formulaciones están patentados o generalmente conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

35 En ciertas realizaciones, una molécula de anticuerpo se puede administrar por ruta oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. El compuesto (y otros ingredientes, si se desea) también se pueden incluir en una cápsula de gelatina de cubierta dura o blanda, comprimir en tabletas o incorporar directamente en la dieta del sujeto. Para la administración terapéutica oral, los compuestos se pueden incorporar con excipientes y utilizarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Para administrar un compuesto de la invención por otra administración diferente de parenteral, puede ser necesario recubrir el compuesto con, o coadministrar el compuesto, un material para prevenir su inactivación. Las composiciones terapéuticas también se pueden administrar con dispositivos médicos conocidos en la técnica.

45 Los regímenes de dosificación se ajustan para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica). Por ejemplo, se puede administrar un solo bolo, se pueden administrar varias dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis se puede reducir o aumentar proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación como se utiliza en este documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos que se van a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. La especificación para las formas unitarias de dosificación de la divulgación está dictada por (a) las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular que se va a alcanzar, y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de componer dicho compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

55 Un rango no limitante de ejemplo para una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de una molécula de anticuerpo es 0.1-30 mg/kg, más preferiblemente 1-25 mg/kg. Las dosificaciones y regímenes terapéuticos de la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se pueden determinar por un experto. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra mediante inyección (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intravenosa) a una dosis de aproximadamente 1 a 40 mg/kg, por ejemplo, 1 a 30 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 5 a 25 mg/kg, aproximadamente 10 a 20 mg/kg, aproximadamente 1 a 5 mg/kg, 1 a 10 mg/kg, 5 a 15 mg/kg, 10 a 20 mg/kg, 15 a 25 mg/kg, o aproximadamente 3 mg/kg. El horario de dosificación puede variar desde, por ejemplo, una vez a la semana hasta una vez cada 2, 3, o 4 semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se

5 administra a una dosis desde aproximadamente 10 hasta 20 mg/kg cada dos semanas. La molécula de anticuerpo se puede administrar por infusión intravenosa a una velocidad de más de 20 mg/min, por ejemplo, 20-40 mg/min, y normalmente mayor de o igual a 40 mg/min para alcanzar una dosis de aproximadamente 35 a 440 mg/m², normalmente aproximadamente 70 a 310 mg/m², y más normalmente, aproximadamente 110 a 130 mg/m². En las realizaciones, la velocidad de infusión de aproximadamente 110 a 130 mg/m² alcanza un nivel de aproximadamente 3 mg/kg. En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo se puede administrar por infusión intravenosa a una velocidad de menos de 10 mg/min, por ejemplo, menos de o igual a 5 mg/min para alcanzar una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg/m², por ejemplo, aproximadamente 5 a 50 mg/m², aproximadamente 7 a 25 mg/m², o, aproximadamente 10 mg/m². En algunas realizaciones, el anticuerpo se infunde durante un período de aproximadamente 30 minutos. Se debe tener en cuenta que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y gravedad de la afección que se va a aliviar. Se debe entender además que, para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos se deben ajustar a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los rangos de dosificación establecidos en el presente documento son solo de ejemplo y no están destinados a limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir una "cantidad terapéuticamente efectiva" o una "cantidad profilácticamente efectiva" de un anticuerpo o porción de anticuerpo de la invención. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, en dosis y por períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo modificado o fragmento de anticuerpo puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, edad, sexo y peso del individuo, y la capacidad del anticuerpo o parte del anticuerpo para provocar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente efectiva es también una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del anticuerpo modificado o del fragmento de anticuerpo es superado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una "dosificación terapéuticamente efectiva" inhibe preferiblemente un parámetro medible, por ejemplo, la tasa de crecimiento del tumor en por lo menos aproximadamente 20%, más preferiblemente en por lo menos aproximadamente 40%, incluso más preferiblemente en por lo menos aproximadamente 60%, y aún más preferiblemente en por lo menos aproximadamente 80% en relación a los sujetos no tratados. La capacidad de un compuesto para inhibir un parámetro medible, por ejemplo, el cáncer, se puede evaluar en un sistema de modelo animal predictivo de eficacia en tumores humanos. Alternativamente, esta propiedad de una composición se puede evaluar al examinar la capacidad del compuesto para inhibir, dicha inhibición in vitro, mediante ensayos conocidos por el experto en la materia.

35 Una "cantidad profilácticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, en dosis y por períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado. Normalmente, dado que una dosis profiláctica se utiliza en sujetos antes o en una etapa más temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente efectiva será menor que la cantidad terapéuticamente efectiva.

40 También está dentro del alcance de la invención un kit que comprende una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento. El kit puede incluir uno o más elementos adicionales que incluyen: instrucciones de uso; otros reactivos, por ejemplo, una etiqueta, un agente terapéutico, o un agente útil para quelar, o de otra manera acoplar, un anticuerpo a una etiqueta o agente terapéutico, o una composición radioprotectora; dispositivos u otros materiales para preparar el anticuerpo para administración; portadores farmacéuticamente aceptables; y dispositivos u otros materiales para la administración a un sujeto.

Usos de moléculas de anticuerpo anti-PD-1

45 Las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 divulgadas en este documento tienen diagnóstico in vitro e in vivo, así como utilidades terapéuticas y profilácticas. Por ejemplo, estas moléculas se pueden administrar a células en cultivo, in vitro o ex vivo, o a un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano, para tratar, prevenir y/o diagnosticar una variedad de trastornos, tales como cánceres y trastornos infecciosos.

50 De acuerdo con lo anterior, en un aspecto, la divulgación proporciona un método para modificar una respuesta inmunitaria en un sujeto que comprende administrar al sujeto la molécula de anticuerpo descrita en este documento, de tal manera que se modifica la respuesta inmunitaria en el sujeto. En una realización, la respuesta inmunitaria se mejora. Estimula o regula por aumento. En una realización, las moléculas de anticuerpo mejoran una respuesta inmunitaria en un sujeto mediante el bloqueo de PD-1.

55 Como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" pretende incluir animales humanos y no humanos. En una realización, el sujeto es un sujeto humano, por ejemplo, un paciente humano que tiene un trastorno o afección caracterizado por un funcionamiento anormal de PD-1. El término "animales no humanos" incluye mamíferos y no mamíferos, tales como primates no humanos. En una realización, el sujeto es un humano. En una realización, el sujeto es un paciente humano que necesita potenciar una respuesta inmunitaria. En una realización, el sujeto está inmunocomprometido, por ejemplo, el sujeto está sometido, o se ha sometido a una quimioterapia o radioterapia. Alternativamente, o en combinación, el sujeto está, o está en riesgo de ser, inmunocomprometido como resultado de una infección. Los métodos y composiciones descritos en este documento son adecuados para tratar pacientes humanos que tienen un trastorno que se puede tratar al aumentar la respuesta inmunitaria mediada por células T.

60

Por ejemplo, los métodos y composiciones descritos en el presente documento pueden mejorar varias actividades inmunitarias. En una realización, el sujeto ha aumentado la cantidad o actividad de los linfocitos T infiltrantes de tumores (TIL). En otra realización, el sujeto ha aumentado la expresión o actividad de interferón-gamma (IFN- γ). En aún otra realización, el sujeto ha disminuido la expresión o actividad de PD-L1.

5 Usos terapéuticos

Cáncer

El bloqueo de PD-1 puede mejorar una respuesta inmunitaria a las células cancerosas en un sujeto. El ligando para PD-1, PD-L1, no se expresa en células humanas normales, pero es abundante en una variedad de cánceres humanos (Dong et al. (2002) Nat Med 8: 787-9). La interacción entre PD-1 y PD-L1 puede dar como resultado una
10 disminución en los linfocitos infiltrantes de tumores, una disminución en la proliferación mediada por el receptor de células T y/o una evasión inmunitaria por parte de las células cancerosas (Dong et al. (2003) J Mol Med 81: 281-7; Blank et al. (2005) Cáncer Immunol. Immunother 54:307-314; Konishi et al. (2004) Clinica Cancer Res. 10:5094-100). La supresión inmune se puede revertir al inhibir la interacción local de PD-1 a PD-L1; el efecto es aditivo cuando la interacción de PD-1 a PD-L2 también se bloquea (Iwai et al. (2002) PNAS 99: 12293-7; Brown et al.
15 (2003) J. Immunol. 170:1257-66). Por lo tanto, la inhibición de la PD-1 puede resultar en un aumento de la respuesta inmunitaria.

En un aspecto, la invención se refiere a tratamiento de un sujeto in vivo utilizando una molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención de tal manera que se inhibe o reduce el crecimiento de tumores cancerosos. Un anticuerpo anti-PD-1 se puede utilizar solo para inhibir el crecimiento de tumores cancerosos. Alternativamente, se puede
20 utilizar un anticuerpo anti-PD-1 en combinación con uno o más de: un tratamiento de cuidado estándar (por ejemplo, para cánceres o trastornos infecciosos), otro anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, un inmunomodulador (por ejemplo, un activador de una molécula coestimuladora o un inhibidor de una molécula inhibidora); una vacuna, por ejemplo, una vacuna terapéutica contra el cáncer; u otras formas de inmunoterapia celular, como se describe a continuación.

De acuerdo con lo anterior, en una realización, la divulgación proporciona un método para inhibir el crecimiento de células tumorales en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una molécula de anticuerpo de anti-PD-1 descrita en este documento.

En una realización, los métodos son adecuados para el tratamiento de cáncer in vivo. Para alcanzar la mejora específica de antígeno de inmunidad, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se puede administrar junto con un antígeno de interés. Cuando los anticuerpos para PD-1 se administran en combinación con uno o más agentes, la combinación se puede administrar en cualquier orden o de forma simultánea.
30

Tipos de cáncer; métodos terapéuticos

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar un sujeto, por ejemplo, para reducir o mejorar, una afección o trastorno hiperproliferativa (por ejemplo, un cáncer), por ejemplo, tumor sólido, un cáncer hematológico, tumor de tejidos blandos, o una lesión metastásica, en un sujeto. El método incluye administrar al sujeto uno o más moléculas de anticuerpo anti-PD-1 descritas en este documento, solas o en combinación con otros agentes o modalidades terapéuticas.
35

Como se utiliza en el presente documento, el término "cáncer" pretende incluir todos los tipos de crecimientos cancerosos o procesos oncogénicos, tejidos metastásicos o células, tejidos u órganos transformados de manera maligna, independientemente del tipo histopatológico o el estadio de invasividad. Ejemplos de trastornos cancerosos incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos, cánceres hematológicos, tumores de tejidos blandos, y lesiones metastásicas. Ejemplos de tumores sólidos incluyen malignidades, por ejemplo, sarcomas, y carcinomas (que incluyen adenocarcinomas y carcinomas de célula epidermoide), de los diversos sistemas de órganos, tales como aquellos que afectan el hígado, pulmón, mama, linfoides, gastrointestinal (por ejemplo, colon), tracto genitourinario (por ejemplo, células renales, uroteliales), próstata y faringe. Los adenocarcinomas incluyen malignidades tales como la mayoría de los cánceres de colon, cáncer rectal, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, carcinoma de células no microcíticas del pulmón, cáncer del intestino delgado y cáncer del esófago. Los carcinomas de célula epidermoide incluyen malignidades, por ejemplo, en la región del pulmón, esófago, piel, cabeza y cuello, cavidad oral, ano, y cuello uterino. En una realización, el cáncer es un melanoma, por ejemplo, un melanoma en estadio avanzado. Las lesiones metastásicas de los cánceres mencionados anteriormente también se pueden tratar o evitar utilizando los métodos y composiciones de la invención.
40
45
50

Cánceres de ejemplo cuyo crecimiento se puede inhibir utilizando las moléculas de anticuerpos divulgadas en el presente documento incluyen cánceres que normalmente responden a la inmunoterapia. Ejemplos no limitantes de cánceres preferidos para tratamiento incluyen melanoma (por ejemplo, melanoma maligno metastásico), cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células claras), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata resistente a hormonas), cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no microcíticas). Adicionalmente, las malignidades resistentes o recurrentes se pueden tratar utilizando las moléculas de anticuerpos descritas en este documento.
55

Ejemplos de otros cánceres que se pueden tratar incluyen cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de ano, gastroesofágico, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de células de Merkel, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, leucemias agudas o crónicas, que incluyen leucemia mieloide, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de la pelvis renal, neoplasma del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células epidermoides, linfoma de células T, cánceres inducidos por el medio ambiente, que incluyen aquellos inducidos por el asbesto (por ejemplo, mesotelioma), y combinaciones de dichos cánceres.

El tratamiento de los cánceres metastásicos, por ejemplo, cánceres metastásicos que expresan PD-L1 (Iwai et al. (2005) En t. Immunol. 17: 133-144) se puede efectuar utilizando las moléculas de anticuerpo descritas en este documento. En una realización, el cáncer expresa un nivel elevado de PD-L1, IFN γ y/o CD8.

Si bien no se desea estar limitado por la teoría, en algunas realizaciones, es más probable que un paciente responda al tratamiento con un inmunomodulador (opcionalmente en combinación con uno o más agentes como se describe en el presente documento) si el paciente tiene un cáncer que exprese altamente la PD-L1, y/o el cáncer está infiltrado por células inmunitarias antitumorales, por ejemplo, TIL. Las células inmunitarias antitumorales pueden ser positivas para CD8, PD-L1 y/o IFN γ ; por lo tanto, los niveles de CD8, PD-L1 y/o IFN γ pueden servir como una lectura de los niveles de TIL en el microambiente. En ciertas realizaciones, el microentorno del cáncer se denomina triple positivo para PD-L1/CD8/IFN γ .

De acuerdo con lo anterior, en ciertos aspectos, esta solicitud proporciona métodos para determinar si una muestra de tumor es positiva para uno o más de PD-L1, CD8 e IFN γ , y si la muestra de tumor es positiva para uno o más, por ejemplo, dos, o los tres, de los marcadores, luego administrando al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una molécula de anticuerpo anti-PD-1, opcionalmente en combinación con uno o más inmunomoduladores o agentes contra el cáncer.

En las siguientes indicaciones, una gran fracción de los pacientes son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN γ : cáncer de pulmón (epidermoide); cáncer de pulmón (adenocarcinoma); cáncer de cabeza y cuello; cáncer de estómago; NSCLC; HNSCC; cánceres gástricos (por ejemplo, MSIhi y/o EBV+); CRC (por ejemplo, MSIhi); cáncer nasofaríngeo (NPC); cáncer cervical (por ejemplo, epidermoide); cáncer de tiroides, por ejemplo, tiroides papilar; melanoma; Cáncer de mama TN; y DLBCL (linfoma difuso de células B grandes). Generalmente en el cáncer de mama y en el cáncer de colon, una fracción moderada de pacientes es triple positiva para PD-L1/CD8/IFN γ . En las siguientes indicaciones, una pequeña fracción de pacientes son triple-positivas para PD-L1/CD8/IFN γ : ER+ cáncer de mama y cáncer pancreático. Estos hallazgos se discuten más detalladamente en el Ejemplo 4. Independientemente de si una fracción grande o pequeña de pacientes es triple positiva para estos marcadores, la selección de estos marcadores permite identificar una fracción de pacientes que tiene una probabilidad especialmente alta de responder favorablemente a la terapia con un anticuerpo PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo PD-1 de bloqueo), opcionalmente en combinación con uno o más inmunomoduladores (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 o una molécula de anticuerpo anti-PD-L1) y/o agentes contra el cáncer, por ejemplo, aquellos enumerados en la Tabla 7 y divulgados en las publicaciones enumeradas en la Tabla 7.

En algunas realizaciones, la muestra de cáncer se clasifica como triple positiva para PD-L1/CD8/IFN γ . Esta medida se puede dividir aproximadamente en dos umbrales: si una célula individual se clasifica como positiva y si la muestra en su conjunto se clasifica como positiva. Primero, uno puede medir, dentro de una célula individual, el nivel de PD-L1, CD8 y/o IFN γ . En algunas realizaciones, una célula que es positiva para uno o más de estos marcadores es una célula que tiene un nivel más alto del marcador en comparación con una célula de control o un valor de referencia. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un alto nivel de PD-L1 en una célula dada es un nivel más alto que el nivel de PD-L1 en un tejido no canceroso correspondiente en el paciente. Como otro ejemplo, en algunas realizaciones, un alto nivel de CD8 o IFN γ en una célula dada es un nivel de esa proteína normalmente vista en un TIL. En segundo lugar, también se puede medir el porcentaje de células en la muestra que son positivas para PD-L1, CD8 y/o IFN γ . (No es necesario que una sola célula exprese los tres marcadores). En algunas realizaciones, una muestra triple positiva es una que tiene un alto porcentaje de células, por ejemplo, más alto que un valor de referencia o más alto que una muestra de control, que son positivos para estos marcadores.

En otras realizaciones, uno puede medir los niveles de PD-L1, CD8 y/o IFN γ en general en la muestra. En este caso, un nivel alto de CD8 o IFN γ en la muestra puede ser el nivel de esa proteína normalmente vista en un tumor infiltrado con TIL. De manera similar, un nivel alto de PD-L1 puede ser el nivel de esa proteína normalmente vista en una muestra tumoral, por ejemplo, un microambiente tumoral.

La identificación de subconjuntos de pacientes que son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- γ , como se muestra en el Ejemplo 4 de este documento, revela ciertas subpoblaciones de pacientes que probablemente respondan a la terapia con anticuerpos PD-1. Por ejemplo, muchos pacientes con cáncer de mama IM-TN (inmunomodulador, triple negativo) son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- γ . El cáncer de mama IM-TN se describe, por ejemplo, en Brian D. Lehmann et al., "Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies", *J Clin Invest.* Jul 1, 2011; 121(7): 2750-2767. Los cánceres de mama triple negativos son aquellos que no expresan el receptor de estrógeno (ER), el receptor de progesterona (PR) y Her2/neu. Estos cánceres son difíciles de tratar porque, normalmente, no responden a los agentes dirigidos a ER, PR y Her2/neu. Los cánceres de mama triple negativos se pueden subdividir en diferentes clases, una de las cuales es inmunomoduladora. Como se describe en Lehmann et al., El cáncer de mama IM-TN está enriquecido por los factores involucrados en los procesos de las células inmunitarias, por ejemplo, uno o más de la señalización de las células inmunitarias (por ejemplo, ruta TH1/TH2, ruta de células NK, ruta de señalización del receptor de las células B), Ruta de DC y señalización del receptor de células T), señalización de citoquinas (por ejemplo, ruta de citoquinas, ruta de IL-12 y ruta de IL-7), procesamiento y presentación de antígenos, señalización a través de rutas de transducción de señales inmunitarias centrales (por ejemplo, señalización de NF κ B, TNF, y JAK/STAT), genes implicados en la función de las células T, transcripción inmunitaria, respuesta al interferón (IFN) y procesamiento de antígenos. De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, el cáncer tratado es un cáncer que es, o se determina que es, positivo para uno o más marcadores de cáncer de mama IM-TN, por ejemplo, un factor que promueve una o más señales de células inmunitarias (por ejemplo, ruta TH1/TH2, ruta de células NK, ruta de señalización del receptor de células B, ruta de DC y señalización del receptor de células T), señalización de citoquinas (por ejemplo, ruta de citoquinas, ruta IL-12 y ruta de IL-7), procesamiento y presentación del antígeno, señalización a través de rutas de transducción de señales inmunitarias centrales (por ejemplo, señalización NF κ B, TNF y JAK/STAT), genes implicados en la función de las células T, transcripción inmunitaria, respuesta de interferón (IFN) y procesamiento de antígenos.

Como otro ejemplo, se muestra en este documento que un subconjunto de pacientes con cáncer de colon que tienen una alta MSI (inestabilidad de microsatélite) también es triple positivo para PD-L1/CD8/IFN- γ . De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, un anticuerpo PD-1, por ejemplo, un anticuerpo PD-1 como se describe en el presente documento, (opcionalmente en combinación con uno o más inmunomoduladores tales como un anticuerpo LAG-3, anticuerpo TIM-3 o anticuerpo PD-L1, y uno o más agentes contra el cáncer, por ejemplo, un agente contra el cáncer descrito en la Tabla 7) o en una publicación en la Tabla 7) se administra a un paciente que tiene, o que se identifica que tiene, cáncer de colon con MSI alto, tratando de esta manera el cáncer. En algunas realizaciones, una célula con MSI alto es una célula que tiene MSI a un nivel superior al valor de referencia o una célula de control, por ejemplo, una célula no cancerosa del mismo tipo de tejido que el cáncer.

Como otro ejemplo, se muestra en este documento que un subconjunto de pacientes con cáncer gástrico que tienen MSI alto, y/o que es EBV+, también es triple positivo para PD-L1/CD8/IFN- γ . De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, un anticuerpo PD-1, por ejemplo, un anticuerpo PD-1 como se describe en el presente documento, (opcionalmente en combinación con uno o más inmunomoduladores tales como un anticuerpo LAG-3, anticuerpo TIM-3 o anticuerpo PD-L1, y uno o más agentes contra el cáncer, por ejemplo, un agente contra el cáncer descrito en la Tabla 7) o en una publicación en la Tabla 7) se administra a un paciente que tiene, o que se identifica que tiene, cáncer gástrico con MSI alto y/o EBV+, tratando de esta manera el cáncer. En algunas realizaciones, una célula con MSI alto es una célula que tiene MSI a un nivel superior al valor de referencia o una célula de control, por ejemplo, una célula no cancerosa del mismo tipo de tejido que el cáncer.

Adicionalmente, en el presente documento se divulgan métodos para analizar el cáncer de PD-L1 y luego tratar el cáncer con un anticuerpo PD-1. Como se describe en el Ejemplo 5 de este documento, una muestra de cáncer se puede ensayar para determinar los niveles de proteína PD-L1 o los niveles de ARNm. Una muestra que tenga niveles de PD-L1 (proteína o ARNm) más altos que un valor de referencia o una célula de control (por ejemplo, una célula no cancerosa) se puede clasificar como PD-L1 positiva. De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, un anticuerpo PD-1, de la invención (opcionalmente en combinación con uno o más agentes contra el cáncer) se administra a un paciente que tiene, o que se identifica que tiene, un cáncer que es positivo para PD-L1. El cáncer puede ser, por ejemplo, un adenocarcinoma (ACA) de pulmón de célula no microcítica (CPCN), un carcinoma de células epidermoides (SCC) de NSCLC, o un carcinoma hepatocelular (HCC).

En algunas realizaciones, los métodos en este documento implican utilizar un anticuerpo PD-1 de la invención, por ejemplo, como una monoterapia, para tratar un cáncer que es (o se identifica que es) positivo para PD-L1. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer colorrectal (por ejemplo, MSI alto), cáncer gástrico (por ejemplo, MSI alto y/o EBV+), NPC, cáncer cervical, cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama TN) y cáncer de ovario. En algunas realizaciones, el cáncer es NSCLC, melanoma o HNSCC. En algunas realizaciones, el anticuerpo PD-1 se administra a una dosis de, por ejemplo, 1, 3, 10 o 20 mg/kg.

Con base en, por ejemplo, el Ejemplo 4 de este documento, se encontró que ciertos cánceres gástricos que son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- γ también son positivos para PIK3CA. De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, un cáncer se puede tratar con una molécula de anticuerpo anti-PD-1 (opcionalmente en combinación con uno o más inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3, o una molécula de anticuerpo anti-PD-L1) y un agente que inhibe PIK3CA. Agentes de

ejemplo en esta categoría se describen en Stein RC (September 2001). "Prospects for fosfoinositide 3- kinase inhibition as a cancer treatment". *Endocrine-related Cancer* 8 (3): 237-48 y Marone R, Cmiljanovic V, Giese B, Wymann MP (January 2008). "Targeting fosfoinositide 3-kinase: moving towards therapy". *Biochimica et Biophysica Acta* 1784 (1): 159-85.

5 Con base en, por ejemplo, en el Ejemplo 4 de este documento, el CRC, por ejemplo, un paciente que tiene (o se identifica que tiene) un CRC alto en MSI se puede tratar con un anticuerpo PD-1, opcionalmente en combinación con un agente terapéutico que objetiva uno o más de LAG-3, RNF43 y BRAF. Por ejemplo, estos cánceres se pueden tratar con un anticuerpo PD-1, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos que objetivan uno o más de LAG-3, PD-1, RNF43 y BRAF. En realizaciones, uno o más agentes terapéuticos incluyen
10 inmunomoduladores tales como una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 y un agente contra el cáncer descrito en la Tabla 7 o una publicación enumerada en la Tabla 7. Los inhibidores de LAG-3, por ejemplo, anticuerpos, se describen en el presente documento. El RNF43 se puede inhibir, por ejemplo, con un anticuerpo, molécula pequeña (por ejemplo, 2-(2',3-dimetil-[2,4'-bipiridina]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Compuesto A28), ARNip, o un ligando de Rspo o un derivado del mismo. Se describen en este documento los inhibidores de BRAF (por
15 ejemplo, vemurafenib o dabrafenib).

Con base en, por ejemplo, en el Ejemplo 4 de este documento, un paciente que tiene (o se identifica que tiene) un cáncer de pulmón de células epidermoides se puede tratar con una molécula de anticuerpo PD-1 en combinación con un agente terapéutico que objetiva LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo LAG-3, y opcionalmente con uno o más agentes contra el cáncer, por ejemplo, un agente contra el cáncer descrito en la Tabla 7 o en una
20 publicación en la Tabla 7.

En algunas realizaciones, un sujeto que tiene (o se identifica que tiene) un cáncer de pulmón de células epidermoides se puede tratar con un anticuerpo PD-1, opcionalmente en combinación con un agente terapéutico que objetiva el TIM-3, por ejemplo, un anticuerpo TIM-3. Los inhibidores de TIM-3, por ejemplo, anticuerpos, se describen en el presente documento.

25 Con base en, por ejemplo, en el Ejemplo 4 de este documento, un paciente que tiene (o se identifica que tiene) un cáncer de tiroides se puede tratar con una molécula de anticuerpo PD-1, opcionalmente en combinación con un agente terapéutico que objetiva BRAF, y opcionalmente en combinación con uno o más inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3 y una molécula de anticuerpo anti-PD-L1. Los inhibidores de BRAF (por ejemplo, vemurafenib o dabrafenib) se describen en este
30 documento, por ejemplo, en la Tabla 7 y las publicaciones enumeradas en la Tabla 7.

En algunas realizaciones, las terapias en este documento se pueden utilizar para tratar a un paciente que tiene (o se identifica que tiene) un cáncer asociado con una infección, por ejemplo, una infección vírica o bacteriana. Los cánceres de ejemplo incluyen cáncer cervical, cáncer anal, cáncer de células epidermoides de cabeza y cuello asociado con HPV, papilomas esofágicos asociados con HPV, linfomas asociados con HHV6, linfomas asociados con EBV (que incluyen el linfoma de Burkitt), linfoma MALT gástrico, otros linfomas MALT asociados con infección,
35 HCC, y sarcoma de Kaposi.

En otras realizaciones, el cáncer es neoplasia hematológica o cáncer que incluye, entre otros, una leucemia o un linfoma. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se puede utilizar para tratar cánceres y neoplasias malignas que incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo leucemias agudas que incluyen, pero no se limitan a, por
40 ejemplo leucemia linfocítica aguda de células B ("BALL"), leucemia linfocítica aguda de células T ("TALL"), leucemia linfocítica aguda (ALL); una o más leucemias crónicas que incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL); cánceres hematológicos adicionales o afecciones hematológicas que incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, leucemia prolinfocítica de células B, neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular,
45 leucemia de células pilosas, Linfoma folicular de células pequeñas o grandes, afecciones linfoproliferativas malignas, linfoma MALT, linfoma de células del manto, linfoma de zona marginal, mieloma múltiple, mielodisplasia y síndrome mielodisplásico, linfoma no Hodgkin, Linfoma no Hodgkin, Linfoma plasmoblástico, neoplasia de células dendríticas plasmocitoides, macroglobulinemia de Waldenstrom y "preleucemia", que son una colección diversa de afecciones hematológicas unidas por la producción ineficaz (o displasia) de las células sanguíneas mieloides y similares.

50 En una realización, el cáncer se selecciona de un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no microcíticas (NSCLC) (por ejemplo, un NSCLC con epidermoide y/o histología no epidermoide, o un adenocarcinoma de NSCLC)), un melanoma (por ejemplo, un melanoma avanzado), un cáncer renal (por ejemplo, un carcinoma de célula renal, por ejemplo, carcinoma de célula renal de células claras), un cáncer de hígado, un mieloma (por ejemplo, un mieloma múltiple), un cáncer de próstata, un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de
55 mama que no expresa uno, dos o todos de receptor de estrógeno, receptor de progesterona, o Her2/neu, por ejemplo, un cáncer de mama negativo triple), un cáncer colorrectal, un cáncer pancreático, un cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de célula epidermoide de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer anal, cáncer gastroesofágico, cáncer de tiroides, cáncer cervical, una enfermedad linfoproliferativa (por ejemplo, una enfermedad linfoproliferativa posterior a trasplante) o un cáncer hematológico, linfoma de células T, un linfoma no Hodgkin, o una
60 leucemia (por ejemplo, una leucemia mieloide).

En otra realización, el cáncer se selecciona de un carcinoma (por ejemplo, carcinoma avanzado o metastásico), melanoma o un carcinoma de pulmón, por ejemplo, un carcinoma de pulmón de célula no microcítica.

En una realización, el cáncer es un cáncer de pulmón, por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no microcíticas.

- 5 En otra realización, el cáncer es un hepatocarcinoma, por ejemplo, un hepatocarcinoma avanzado, con o sin una infección viral, por ejemplo, una hepatitis vírica crónica.

En otra realización, el cáncer es un cáncer de próstata, por ejemplo, un cáncer de próstata avanzado.

En aún otra realización, el cáncer es un mieloma, por ejemplo, mieloma múltiple.

- 10 En aún otra realización, el cáncer es un cáncer renal, por ejemplo, un carcinoma de célula renal (RCC) (por ejemplo, un RCC metastásico o carcinoma de célula renal de células claras).

- 15 En una realización, el cáncer es un melanoma, por ejemplo, un melanoma avanzado. En una realización, el cáncer es un melanoma avanzado o no reseccable que no responde a otras terapias. En otras realizaciones, el cáncer es un melanoma con una mutación BRAF (por ejemplo, una mutación BRAF V600). En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra después de tratamiento con un anticuerpo anti-CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab) con o sin un inhibidor BRAF (por ejemplo, vemurafenib o dabrafenib).

Métodos y composiciones divulgadas en este documento son útiles para tratar lesiones metastásicas asociadas con los cánceres mencionados anteriormente.

Combinación de anticuerpos anti-PD-1 con vacuna contra el cáncer

- 20 Las moléculas de anticuerpo para PD-1 se pueden combinar con un agente inmunogénico, tal como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (que incluyen proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de carbohidratos), células y células transfectadas con genes que codifican citoquinas estimuladoras inmunitarias (He et al. (2004) *J. Immunol.* 173:4919-28). Ejemplos no limitantes de vacunas contra tumores que se pueden utilizar incluyen péptidos de antígenos de melanoma, tales como péptidos de gp100, antígenos MAGE, Trp-2, MART1 y/o tirosinasa, células tumorales transfectadas para expresar la citoquina GM-CSF, vacunas con base en ADN, vacunas con base en ARN y vacunas con base en transducción vírica. La vacuna contra el cáncer puede ser profiláctica o terapéutica.
- 25

- 30 El bloqueo de PD-1 se puede combinar con un protocolo de vacunación. Se han ideado muchas estrategias experimentales para la vacunación contra tumores (véase Rosenberg, S., 2000, *Development of Cancer Vaccines*, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, *ASCO Educational Book Spring*: 300-302; Khayat, D. 2000, *ASCO Educational Book Spring*: 414-428; Foon, K. 2000, *ASCO Educational Book Spring*: 730-738; véase también Restifo, N. and Sznol, M., *Cancer Vaccines*, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita, V. et al. (eds.), 1997, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Fifth Edition). En una de estas estrategias, una vacuna se prepara utilizando células tumorales autólogas o alogénicas. Estas vacunas celulares han mostrado ser más efectivas cuando las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. Se ha demostrado que GM-CSF es un potente activador de la presentación de antígenos para la vacunación contra tumores (Dranoff et al. (1993) *Proc. Natl Acad Sci. U.S.A.* 90: 3539-43).
- 35

- 40 El bloqueo de PD-1 se puede utilizar junto con una colección de proteínas recombinantes y/o péptidos expresados en un tumor para generar una respuesta inmunitaria a estas proteínas. Estas proteínas normalmente son vistas por el sistema inmunitario como autoantígenos y, por lo tanto, son tolerantes a ellas. El antígeno tumoral también puede incluir la proteína telomerasa, que se requiere para la síntesis de los telómeros de los cromosomas y que se expresa en más del 85% de los cánceres humanos y solo en un número limitado de tejidos somáticos (Kim, N et al. (1994) *Science* 266: 2011-2013). (Estos tejidos somáticos se pueden proteger de ataques inmunes por varios medios). El antígeno tumoral también puede ser "neo-antígenos" expresados en células cancerosas debido a mutaciones somáticas que alteran la secuencia de proteínas o crean proteínas de fusión entre dos secuencias no relacionadas (es decir, bcr-abl en el cromosoma Filadelfia), o idiotipo de tumores de células B.
- 45

- 50 Otras vacunas contra los tumores pueden incluir las proteínas de los virus implicados en los cánceres humanos, tales como los Virus del Papiloma Humano (HPV), los Virus de la Hepatitis (HBV y HCV), el Virus del Herpes Sarcoma de Kaposi (KHSV) y el Virus de Epstein-Barr (EBV). Otra forma de antígeno específico del tumor que se puede utilizar junto con el bloqueo de PD-1 son las proteínas de choque térmico purificadas (HSP) aisladas del tejido tumoral en sí mismo. Estas proteínas de choque térmico contienen fragmentos de proteínas de las células tumorales y estas HSP son altamente eficientes en el suministro a células que presentan antígenos para provocar inmunidad tumoral (Suot, R & Srivastava, P (1995) *Science* 269: 1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) *Science* 278: 117-120).

Las células dendríticas (DC) son potentes células que presentan antígenos que se pueden utilizar para cebar respuestas específicas a antígenos. Las DC se pueden producir ex vivo y cargarse con diversos antígenos de

proteínas y péptidos, así como con extractos de células tumorales (Nestle, F. et al. (1998) *Nature Medicine* 4: 328-332). Las DC también se pueden transducir por medios genéticos para expresar estos antígenos tumorales también. Las CD también se han fusionado directamente con las células tumorales para los propósitos de la inmunización (Kugler, A. et al. (2000) *Nature Medicine* 6: 332-336). Como método de vacunación, la inmunización con DC se puede combinar efectivamente con el bloqueo de PD-1 para activar respuestas antitumorales más potentes.

En realizaciones, la combinación incluye adicionalmente un inhibidor o activador de un modulador del punto de control inmunitario (por ejemplo, un inhibidor de LAG-3 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3), un inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1), un modulador de TIM-3 (por ejemplo, un activador o inhibidor de TIM-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3), o un inhibidor de CTLA-4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4), o cualquier combinación de los mismos.

El bloqueo de PD-1 también se puede combinar con un tratamiento estándar contra el cáncer. El bloqueo de PD-1 se puede combinar eficazmente con regímenes quimioterapéuticos. En estos casos, puede ser posible reducir la dosis de reactivo quimioterapéutico administrado (Mokyr, M. et al. (1998) *Cancer Research* 58: 5301-5304). En ciertas realizaciones, los métodos y composiciones descritas en este documento se administran en combinación con una o más de otras moléculas de anticuerpo, quimioterapia, otras terapias contra el cáncer (por ejemplo, terapias contra el cáncer dirigidas, o fármacos oncolíticos), agentes citotóxicos, terapias de base inmunitaria (por ejemplo, citoquinas), cirugía y/o procedimientos de radiación. Agentes citotóxicos de ejemplo que se pueden administrar en combinación con incluyen agentes antimicrotúbulos, inhibidores de topoisomerasa, anti-metabolitos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antraciclinas, alcaloides de vinca, agentes intercalantes, agentes capaces de interferir con una ruta de transducción de señales, agentes que promueven la apoptosis, inhibidores del proteosoma, y radiación (por ejemplo, irradiación corporal local o completa).

Alternativamente, o en combinación con las combinaciones mencionadas anteriormente, los métodos y composiciones descritas en este documento se puede administrar en combinación con uno o más de: un inmunomodulador (por ejemplo, un activador de una molécula coestimuladora o un inhibidor de una molécula inhibidora); una vacuna, por ejemplo, una vacuna terapéutica contra el cáncer; u otras formas de inmunoterapia celular.

Combinaciones y usos no limitantes de ejemplo de las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 incluyen los siguientes.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un modulador de una molécula coestimuladora o una molécula inhibidora, por ejemplo, un ligando coinhibidor o receptor.

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un modulador, por ejemplo, agonista, de una molécula coestimuladora. En una realización, el agonista de la molécula coestimuladora se selecciona de un agonista (por ejemplo, un anticuerpo agonista o fragmento de unión a antígeno del mismo, o fusión soluble) de ligando OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 o CD83.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se utiliza en combinación con una molécula coestimuladora, por ejemplo, un agonista asociado con una señal positiva que incluye un dominio coestimulador de CD28, CD27, ICOS y GITR.

Agonistas GITR de ejemplo incluyen, por ejemplo, proteínas de fusión GITR y anticuerpos anti-GITR (por ejemplo, anticuerpos anti-GITR bivalentes), tales como, una proteína de fusión GITR descrita en la Patente de Estados Unidos No.: 6,111,090, Patente Europea No.: 090505B1, Patente de Estados Unidos No.: 8,586,023, Publicaciones PCT Nos.: WO 2010/003118 y 2011/090754, o un anticuerpo anti-GITR descrito, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos No.: 7,025,962, Patente Europea No.: 1947183B1, Patente de Estados Unidos No.: 7,812,135, Patente de Estados Unidos No.: 8,388,967, Patente de Estados Unidos No.: 8,591,886, Patente Europea No.: EP 1866339, Publicaciones PCT No.: WO 2011/028683, Publicaciones PCT No.: WO 2013/039954, Publicaciones PCT No.: WO2005/007190, Publicaciones PCT No.: WO 2007/133822, Publicaciones PCT No.: WO2005/055808, Publicaciones PCT No.: WO 99/40196, Publicaciones PCT No.: WO 2001/03720, Publicaciones PCT No.: WO99/20758, Publicaciones PCT No.: WO2006/083289, Publicaciones PCT No.: WO 2005/115451, Patente de Estados Unidos No.: 7,618,632, y Publicaciones PCT No.: WO 2011/051726.

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un inhibidor de una molécula inhibidora de una molécula de punto de control inmunitario. Se entenderá por aquellos expertos en la técnica, que el término "puntos de control inmunitarios" significa un grupo de moléculas sobre la superficie celular de células T CD4 y CD8. Estas moléculas pueden servir efectivamente como "frenos" para reducir la modulación o inhibir una respuesta inmunitaria anti-tumor. Las moléculas de punto de control inmunitario incluyen, pero no se limitan a, Muerte celular 1 programada (PD-1), antígeno citotóxico de linfocitos T 4 (CTLA-4), B7H1, B7H4, OX-40, CD137, CD40, LAG-3 y TIM-3, que inhiben directamente las células inmunitarias. Los agentes inmunoterapéuticos que pueden actuar como inhibidores de punto de control inmunitario útiles en los métodos de la presente divulgación, incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 y/o CEACAM-5), y/o TGFR beta. La inhibición de una

molécula inhibidora se puede realizar mediante la inhibición en el nivel de ADN, ARN o proteína. En las realizaciones, un ácido nucleico inhibidor (por ejemplo, un ARNbc, ARNip o ARNhc), se puede utilizar para inhibir la expresión de una molécula inhibidora. En otras realizaciones, el inhibidor de una señal inhibidora es, un polipéptido, por ejemplo, un ligando soluble, o un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a la molécula inhibidora.

En una realización, el inhibidor es un ligando soluble (por ejemplo, un CTLA-4-Ig o un TIM-3-Ig), o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une a PD-L1, PD-L2 o CTLA4. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se puede administrar en combinación con un anticuerpo anti-CTLA-4, por ejemplo, ipilimumab, por ejemplo, para tratar un cáncer (por ejemplo, un cáncer seleccionado de: un melanoma, por ejemplo, un melanoma metastásico; un cáncer de pulmón, por ejemplo, un carcinoma de pulmón de célula no microcítica; o un cáncer de próstata). Anticuerpos anti-CTLA4 de ejemplo incluyen Tremelimumab (anticuerpo monoclonal IgG2 disponible de Pfizer, anteriormente conocido como ticilimumab, CP-675,206); y Ipilimumab (anticuerpo CTLA-4, también conocido como MDX-010, CAS No. 477202-00-9). En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra después de tratamiento, por ejemplo, después de tratamiento de un melanoma, con un anticuerpo anti-CTLA4 (por ejemplo, ipilimumab) con o sin un inhibidor BRAF (por ejemplo, vemurafenib o dabrafenib). Las dosis de ejemplo que se pueden utilizar incluyen una dosis de molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de aproximadamente 1 a 10 mg/kg, por ejemplo, 3 mg/kg, y una dosis de un anticuerpo anti-CTLA-4, por ejemplo, ipilimumab, de aproximadamente 3 mg/kg.

Las moléculas inhibidoras inmunitarias, por ejemplo, PD-1 y LAG-3, pueden regular, por ejemplo, regular de forma sinérgica, la función de las células T para promover el escape inmunitario tumoral. En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-LAG-3 o un fragmento de unión a antígeno de la misma. En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-TIM-3 o fragmento de unión a antígeno del mismo. En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-LAG-3 y un anticuerpo anti-TIM-3, o fragmentos de unión a antígeno del mismo. La combinación de anticuerpos mencionada en este documento se puede administrar de forma separada, por ejemplo, como anticuerpos separados, o unida, por ejemplo, como una molécula de anticuerpo biespecífica o trispecífica. En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un inhibidor CEACAM (por ejemplo, inhibidor CEACAM-1, CEACAM-3, y/o CEACAM-5), por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM. En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un inhibidor CEACAM-1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-1. En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con un inhibidor CEACAM-5, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-5. En una realización, un anticuerpo biespecífico que incluye una molécula de anticuerpo de anti-PD-1 y un anticuerpo anti-TIM-3 o anti-LAG-3, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se administra. En ciertas realizaciones, la combinación de anticuerpos mencionada en este documento se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en este documento (por ejemplo, un tumor sólido). La eficacia de las combinaciones mencionadas anteriormente se puede probar en modelos animales conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen los modelos animales para probar el efecto sinérgico de anti-PD-1 y anti-LAG-3, por ejemplo, en Woo et al. (2012) Cancer Res. 72(4):917-27.

En una realización, el inhibidor de CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 y/o CEACAM-5) es una molécula de anticuerpo anti-CEACAM. Sin desear estar limitado por la teoría, se ha descrito el CEACAM-1 como un ligando y socio de TIM-3 (véase, por ejemplo, documento WO 2014/022332). El efecto sinérgico in vivo de la combinación de anticuerpos anti-TIM-3 y anti-CEACAM-1 se ha detectado ejemplo modelos de cáncer de xenoinjerto (véase, por ejemplo, documento WO 2014/022332). Se considera utilizar en los tumores CEACAM-1 o CEACAM-5 para inhibir el sistema inmunitario, como se describe en, por ejemplo, Markel et al. J Immunol. 2002 Mar 15;168(6):2803-10; Markel et al. J Immunol. 2006 Nov 1;177(9):6062-71; Markel et al. Immunology. 2009 Feb; 126(2):186-200; Markel et al. Cancer Immunol Immunother. 2010 Feb; 59(2):215-30; Ortenberg et al. Mol Cancer Ther. 2012 Jun; 11(6):1300-10; Stern et al. J Immunol. 2005 Jun 1;174(11):6692-701; Zheng et al. PLoS One. 2010 Sep 2;5(9). pii: e12529. Por lo tanto, los inhibidores de CEACAM se pueden utilizar con los otros inmunomoduladores descritos en este documento (por ejemplo, inhibidores anti-PD-1 o anti-TIM-3) para mejorar una respuesta inmunitaria contra un cáncer, por ejemplo, melanoma, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer de vejiga, colon u ovario, u otros cánceres como se describe en este documento. En una realización, el inhibidor de CEACAM es un anticuerpo anti-CEACAM-1 como se describe en los documentos WO 2010/125571, WO 2013/82366 y WO 2014/022332, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal 34B1, 26H7, y 5F4 o una forma recombinante de los mismos, como se describe en, por ejemplo, los documentos US 2004/0047858, US 7,132,255 y WO 99/52552. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-CEACAM es una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-1 y/o anti-CEACAM-5 como se describe en, por ejemplo, los documentos WO 2010/125571, WO 2013/054331 y US 2014/0271618.

En algunas realizaciones, las moléculas inhibidoras inmunitarias PD-1 y LAG-3 (por ejemplo, moléculas de anticuerpo) se administran en combinación entre sí, por ejemplo, para tratar cáncer. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente quien progresa (por ejemplo, experimenta crecimiento de tumor) durante la terapia con un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo como se describe en este documento) y/o un inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, molécula de anticuerpo). En algunas realizaciones, se continúa la terapia con la molécula de anticuerpo PD-1 y/o molécula de anticuerpo PD-L1, y una molécula inhibidora inmunitaria de LAG-3 (por ejemplo, anticuerpo) se agrega a la terapia.

En algunas realizaciones, las moléculas inhibitoras inmunitarias PD-1 y TIM-3 (por ejemplo, moléculas de anticuerpo) se administran en combinación entre sí, por ejemplo, para tratar cáncer. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente quien progresa (por ejemplo, experimenta crecimiento de tumor) durante la terapia con un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo como se describe en este documento) y/o un inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, molécula de anticuerpo). En algunas realizaciones, se continúa la terapia con la molécula de anticuerpo PD-1 y/o molécula de anticuerpo PD-L1, y una molécula inhibitora inmunitaria TIM-3 (por ejemplo, anticuerpo) se agrega a la terapia.

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra en combinación con una citoquina, por ejemplo, interleuquina-21, interleuquina-2, interleuquina-12, o interleuquina-15. En ciertas realizaciones, la combinación de molécula de anticuerpo de anti-PD-1 y citoquina descrita en este documento se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en este documento (por ejemplo, un tumor sólido o melanoma).

Inmunomoduladores de ejemplo que se pueden utilizar en combinación con moléculas de anticuerpo anti-PD-1 incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, afutuzumab (disponible de Roche®); pegfilgrastim (Neulasta®); lenalidomida (CC-5013, Revlimid®); thalidomide (Thalomid®), actimid (CC4047); y citoquinas, por ejemplo, IL-21 o IRX-2 (mezcla de citoquinas humanas que incluyen interleuquina 1, interleuquina 2, e interferón γ , CAS 951209-71-5, disponible de IRX Therapeutics).

En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se utiliza en combinación con un inhibidor de indoleamina-pirrol 2,3-dioxigenasa (IDO) (por ejemplo, INCB24360) en un sujeto con cáncer avanzado o metastásico (por ejemplo, un paciente con cáncer de NSCL metastásico y recurrente).

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 se administran a un sujeto junto con (por ejemplo, antes, simultáneamente o después) uno o más de: trasplante de médula ósea, terapia ablativa de células T utilizando agentes de quimioterapia como fludarabina, Radioterapia de haz externo (XRT), ciclofosfamida y/o anticuerpos tales como OKT3 o CAMPATH. En una realización, las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 se administran después de una terapia ablativa de células B, tales como agentes que reaccionan con CD20, por ejemplo, Rituxan. Por ejemplo, en una realización, los sujetos pueden someterse a un tratamiento estándar con altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante de células madre de sangre periférica. En ciertas realizaciones, después del trasplante, los sujetos reciben las moléculas de anticuerpo anti-PD-1. En una realización adicional, las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 se administran antes o después de la cirugía.

Otro ejemplo de una combinación es un anticuerpo anti-PD-1 en combinación con decarbazina para el tratamiento del melanoma. Sin desear estar limitado por la teoría, se considera que el uso combinado del bloqueo de PD-1 y la quimioterapia se ve facilitado por la muerte celular, que es una consecuencia de la acción citotóxica de la mayoría de los compuestos quimioterapéuticos, que puede resultar en un aumento de los niveles de antígeno tumoral en la ruta de presentación del antígeno. Otras terapias combinadas que pueden resultar en sinergia con el bloqueo de PD-1 a través de la muerte celular son la radiación, cirugía y privación de hormonas. Cada uno de estos protocolos crea una fuente de antígeno tumoral en el anfitrión. Los inhibidores de la angiogénesis también pueden combinarse con el bloqueo de PD-1. La inhibición de la angiogénesis conduce a la muerte de células tumorales que pueden alimentar al antígeno tumoral en las vías de presentación del antígeno del anfitrión.

Los anticuerpos bloqueadores PD-1 también se pueden utilizar en combinación con anticuerpos biespecíficos. Se pueden utilizar anticuerpos biespecíficos para objetivar dos antígenos separados. Por ejemplo, se han utilizado anticuerpos biespecíficos de antígeno antirreceptor de Fc/antitumoral (por ejemplo, Her-2/neu) para dirigir macrófagos a sitios del tumor. Esta dirección puede activar más efectivamente las respuestas específicas del tumor. El brazo de células T de estas respuestas se aumentaría mediante el uso del bloqueo PD-1. Alternativamente, el antígeno se puede administrar directamente a las DC mediante el uso de anticuerpos biespecíficos que se unen al antígeno tumoral y un marcador de superficie celular específico de células dendríticas.

Los tumores evaden la vigilancia inmunitaria del anfitrión mediante una gran variedad de mecanismos. Muchos de estos mecanismos pueden superarse mediante la inactivación de proteínas que son expresadas por los tumores y que son inmunosupresoras. Estos incluyen, pero no se limitan a, TGF-beta (Kehrl, J. et al. (1986) J. Exp. Med. 163: 1037-1050), IL-10 (Howard, M. y O'Garra, A. (1992) Immunology Today 13: 198-200) y ligando de Fas (Hahne, M. et al. (1996) Science 274: 1363-1365). Los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos para cada una de estas entidades se pueden utilizar en combinación con anti-PD-1 para contrarrestar los efectos del agente inmunosupresor y favorecer las respuestas inmunes del tumor por parte del anfitrión.

Otros anticuerpos que se pueden utilizar para activar la capacidad de respuesta inmunitaria del anfitrión se pueden utilizar en combinación con anti-PD-1. Estos incluyen moléculas sobre la superficie de las células dendríticas que activan la función de DC y la presentación de antígenos. Los anticuerpos anti-CD40 pueden sustituir de manera efectiva la actividad auxiliar de las células T (Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478) y se puede utilizar junto con los anticuerpos PD-1 (Ito, N. et al. (2000) Immunobiology 201 (5) 527-40). Anticuerpos para moléculas coestimuladoras de células T, tal como CTLA-4 (por ejemplo, Patente de Estados Unidos No. 5,811,097), OX-40 (Weinberg, A. et al. (2000) Immunol 164: 2160-2169), 4-1BB (Melerio, I. et al. (1997) Nature Medicine 3: 682-685)

(1997), e ICOS (Hutloff, A. et al. (1999) Nature 397: 262-266) también puede proporcionar un aumento de los niveles de activación de las células T.

Los tratamientos adicionales estándar de atención se describen en la sección titulada "Terapias combinadas" a continuación.

- 5 En todos los métodos descritos en el presente documento, el bloqueo de PD-1 se puede combinar con otras formas de inmunoterapia, tal como el tratamiento con citoquinas (por ejemplo, interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2, IL-21) o la terapia de anticuerpos biespecíficos., que proporciona una presentación mejorada de antígenos tumorales (véase, por ejemplo, Holliger (1993) Proc. Natl Acad Sci. USA 90: 6444-6448; Poljak (1994) Structure 2: 1121-1123).

- 10 Los métodos para administrar las moléculas de anticuerpo se conocen en la técnica y se describen a continuación. Dosificaciones adecuadas de las moléculas utilizadas dependerá de la edad y peso del sujeto y el fármaco particular utilizado. Las dosificaciones y regímenes terapéuticos de la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se pueden determinar por un experto. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra mediante inyección (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intravenosa) a una dosis de aproximadamente 1 a 30 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 5 a 25 mg/kg, aproximadamente 10 a 20 mg/kg, aproximadamente 1 a 5 mg/kg, o
- 15 aproximadamente 3 mg/kg. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, o 10 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, o aproximadamente 40 mg/kg. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente 1-3 mg/kg, o aproximadamente 3-10 mg/kg. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente 0.5-2, 2-4, 2-5,
- 20 5-15, o 5-20 mg/kg. El horario de dosificación puede variar desde, por ejemplo, una vez a la semana hasta una vez cada 2, 3, o 4 semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra a una dosis desde aproximadamente 10 hasta 20 mg/kg cada dos semanas.

- 25 Las moléculas de anticuerpo se pueden utilizar en formas no conjugadas o conjugarse con un segundo agente, por ejemplo, un fármaco citotóxico, radioisótopo o una proteína, por ejemplo, una proteína toxina o una proteína vírica. Este método incluye: administrar la molécula de anticuerpo, sola o conjugada a un fármaco citotóxico, a un sujeto que requiera dicho tratamiento. Las moléculas de anticuerpo se pueden utilizar para suministrar una variedad de agentes terapéuticos, por ejemplo, una fracción citotóxica, por ejemplo, un fármaco terapéutico, un radioisótopo, moléculas de origen vegetal, fúngico o bacteriano, o proteínas biológicas (por ejemplo, proteínas toxinas) o partículas (por ejemplo, partículas víricas recombinantes, por ejemplo, a través de una proteína de cubierta vírica), o
- 30 mezclas de las mismas.

Terapias de combinación adicionales

- 35 La molécula de anticuerpo anti-PD-1 se puede utilizar en combinación con otras terapias. Por ejemplo, la terapia de combinación puede incluir una composición de la presente invención formulada conjuntamente y/o administrada conjuntamente con uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, uno o más agentes contra el cáncer, agentes citotóxicos o citostáticos, tratamiento hormonal, vacunas y/u otras inmunoterapias. En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo se administran en combinación con otras modalidades de tratamiento terapéutico, que incluyen cirugía, radiación, críocirugía y/o termoterapia. Dichas terapias de combinación pueden utilizar ventajosamente dosificaciones más bajas de los agentes terapéuticos administrados, evitando de esta manera posibles toxicidades o complicaciones asociadas con las diversas monoterapias.

- 40 Por "en combinación con", no se pretende implicar que la terapia o los agentes terapéuticos se deben administrar al mismo tiempo y/o formular para la administración conjunta, aunque estos métodos de administración están dentro del alcance descrito en este documento. Las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 se pueden administrar simultáneamente, antes o después de una o más terapias o agentes terapéuticos adicionales. La molécula de anticuerpo anti-PD-1 y el otro agente o protocolo terapéutico se pueden administrar en cualquier orden. En general,
- 45 cada agente se administrará en una dosis y/o en un calendario determinado para ese agente. Se apreciará además que el agente terapéutico adicional utilizado en esta combinación se puede administrar conjuntamente en una única composición o administrarse por separado en diferentes composiciones. En general, se espera que los agentes terapéuticos adicionales utilizados en combinación se utilicen a niveles que no excedan los niveles en los que se utilizan individualmente. En algunas realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán más bajos que aquellos utilizados individualmente.
- 50

- 55 En ciertas realizaciones, las moléculas anti-PD-1 descritas en este documento se administran en combinación con uno o más de otros inhibidores de PD-1, PD-L y/o PD-L2 conocidos en la técnica. El antagonista puede ser un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo, una inmunoadhesina, una proteína de fusión u oligopéptido. En algunas realizaciones, el otro anticuerpo anti-PD-1 se elige entre MDX-1106, Merck 3475 o CT-011. En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 es una inmunoadhesina (por ejemplo, una inmunoadhesina que comprende una porción extracelular o de unión a PD-1 de PD-L1 o PD-L2 fusionada a una región constante (por ejemplo, una región Fc de una secuencia de inmunoglobulina). En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 es AMP-224. En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1. En algunas realizaciones, el antagonista de unión anti-PD-L1 se elige de YW243.55, S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C, o MDX-

1105. MDX-1105, también conocido como BMS-936559, es un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en el documento WO2007/005874. El anticuerpo YW243.55. S70 (las secuencias de la región variable de cadena pesada y ligera mostradas en las SEC ID Nos. 20 y 21, respectivamente) es un anti-PD-L1 descrito en el documento WO 2010/077634.

- 5 El MDX-1106, también conocido como MDX-1106-04, ONO-4538 o BMS-936558, es un anticuerpo anti-PD-1 descrito en el documento WO2006/121168. Merck 3745, también conocido como MK-3475 o SCH-900475, es un anticuerpo anti-PD-1 descrito en el documento WO2009/114335. Pidilizumab (CT-011; Cure Tech) es un anticuerpo monoclonal IgG1k humanizado que se une a PD-1. El pidilizumab y otros anticuerpos monoclonales anti-PD-1 humanizados se divulgan en el documento WO2009/101611. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab. El pembrolizumab (nombre comercial de Keytruda anteriormente lambrolizumab, también conocido como MK-3475) divulgado, por ejemplo, en Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44. AMP-224 (B7-DC1g; Amplimmune; por ejemplo, descrito en los documentos WO2010/027827 y WO2011/066342), es un receptor soluble en fusión PD-L2 Fc que bloquea la interacción entre PD-1 y B7-H1. Otros anticuerpos anti-PD-1 incluyen AMP 514 (Amplimmune), entre otros, por ejemplo, los anticuerpos anti-PD-1 divulgados en los documentos US 8,609,089, US 2010028330 y/o US 20120114649.

En algunas realizaciones, el otro anticuerpo anti-PD-1 es MDX-1106. Los nombres alternativos para MDX-1106 incluyen MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 o Nivolumab. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 es Nivolumab (Número de registro CAS: 946414-94-4). El Nivolumab (también conocido como BMS-936558 o MDX1106; Bristol-Myers Squibb) es un anticuerpo monoclonal IgG4 completamente humano que bloquea específicamente el PD-1. El nivolumab (clon 5C4) y otros anticuerpos monoclonales humanos que se unen específicamente a PD-1 se divulgan en los documentos US 8,008,449 y WO2006/121168. El Lambrolizumab (también conocido como pembrolizumab o MK03475; Merck) es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado que se une a PD-1. El pembrolizumab y otros anticuerpos anti-PD-1 humanizados se divulgan en los documentos 8,354,509 y WO2009/114335. el MDPL3280A (Genentech/Roche) es un anticuerpo monoclonal IgG1 optimizado para Fc humano que se une a PD-L1. El MDPL3280A y otros anticuerpos monoclonales humanos para PD-L1 se divulgan en la patente de Estados Unidos No. 7,943,743 y Publicación de los Estados Unidos No: 20120039906. Otros agentes de unión anti-PD-L1 incluyen YW243.55. El S70 (las regiones variables de las cadenas pesada y ligera se muestran en SEQ ID NOS 20 y 21 en el documento WO2010/077634) y MDX-1105 (también denominadas BMS-936559 y, por ejemplo, agentes de unión anti-PD-L1 divulgados en el documento WO2007/005874).

30 Terapias contra el cáncer

Combinaciones de ejemplo de moléculas de anticuerpo anti-PD-1 (solas o en combinación con otros agentes estimuladores) y estándar de cuidado para cáncer, incluyen por lo menos los siguientes. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 descrita en este documento, se utiliza en combinación con un agente quimioterapéutico estándar de cuidado de cáncer que incluye, pero no se limita a, anastrozol (Arimidex®), bicalutamida (Casodex®), sulfato de bleomicina (Blenoxane®), busulfan (Myleran®), inyección de busulfan (Busulfex®), capecitabina (Xeloda®), N4-pentoxicarboil-5-desoxi-5-fluorocitidina, carboplatino (Paraplatin®), carmustina (BiCNU®), clorambucilo (Leukeran®), cisplatino (Platinol®), cladribina (Leustatin®), ciclofosfamida (Cytosan® o Neosar®), citarabina, citosina arabinósido (Cytosar-U®), inyección de liposoma de citarabina (DepoCyt®), dacarbazina (DTIC-Dome®), dactinomicina (Actinomicina D, Cosmegan), clorhidrato de daunorrubicina (Cerubidine®), inyección de citrato de daunorrubicina (DaunoXome®), dexametasona, docetaxel (Taxotere®), clorhidrato de doxorubicina (Adriamicine®, Rubex®), etopósido (Vepesid®), fosfato de fludarabina (Fludara®), 5-fluorouracilo (Adrucil®, Efudex®), flutamida (Eulexin®), tezacitibina, Gemcitabina (difluorodesoxicidina), hidroxiurea (Hydrea®), Idarrubicina (Idamicine®), ifosfamida (IFEX®), irinotecán (Camptosar®), L-asparaginasa (ELSPAR®), leucovorin calcio, melfalan (Alkeran®), 6-mercaptoporina (Purinethol®), metotrexato (Folex®), mitoxantrona (Novantrone®), milotarg, paclitaxel (Taxol®), phoenix (Itrio90/MX-DTPA), pentostatina, polifeprosan 20 con implante de carmustina (Gliadel®), citrato de tamoxifen (Nolvadex®), tenipósido (Vumon®), 6-tioguanina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone®), clorhidrato de topotecán para inyección (Hycamptin®), vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®), vinorelbina (Navelbine®), Ibrutinib, idelalisib, y brentuximab vedotina.

Agentes alquilantes de ejemplo incluyen, sin limitación, mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos: mostaza de uracilo (Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demethylodopan®, Desmethylodopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil mostaza nitrogenada®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), clormetina (Mustargen®), ciclofosfamida (Cytosan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, Revimmune™), ifosfamida (Mitoxana®), melfalan (Alkeran®), Clorambucilo (Leukeran®), pipobroman (Amedel®, Vercyte®), trietilenemelamina (Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), trietilenetiofosforamina, Temozolomida (Temodar®), tiotepa (Thioplex®), busulfan (Busilvex®, Myleran®), carmustina (BiCNU®), lomustina (CeeNU®), estreptozocina (Zanosar®), y Dacarbazina (DTIC-Dome®). Agentes alquilantes adicionales de ejemplo incluyen, sin limitación, Oxaliplatino (Eloxatin®); Temozolomida (Temodar® y Temodal®); Dactinomicina (también conocida como actinomicina-D, Cosmegan®); Melfalan (también conocida como L-PAM, L-sarcosina, y mostaza de fenilalanina, Alkeran®); Altretamina (también conocida como hexametilmelamina (HMM), Hexalen®); Carmustina (BiCNU®); Bendamustina (Treanda®); Busulfan (Busulfex® y Myleran®); Carboplatino (Paraplatin®); Lomustina (también conocida como CCNU, CeeNU®); Cisplatino (también conocido como CDDP, Platinol® y Platinol®-AQ); Clorambucilo (Leukeran®); Ciclofosfamida (Cytosan® y Neosar®); Dacarbazina (también

conocida como DTIC, DIC y imidazol carboxamida, DTIC-Dome®); Altretamina (también conocida como hexametilmelamina (HMM), Hexalen®); Ifosfamida (Ifex®); Prednumustina; Procarbazona (Matulane®); Mecloretamina (también conocida como mostaza nitrogenada, mustina y clorhidrato de mecloroetamina, Mustargen®); estreptozocina (Zanosar®); Tiotepa (también conocida como tiofosfoamida, TESP A y TSPA, Thioplex®); Ciclofosfamida (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®); y HCl de Bendamustina (Treanda®).

Antraciclinas de ejemplo incluyen, por ejemplo, doxorrubicina (Adriamicine® y Rubex®); bleomicina (lenoxane®); daunorrubicina (clorhidrato de dauorrubicina, daunomicina, y clorhidrato de rubidomicina, Cerubidine®); daunorrubicina liposomal (liposoma de citrato de daunorrubicina, DaunoXome®); mitoxantrona (DHAD, Novantrone®); epirubicina (Ellence™); idarrubicina (Idamicine®, Idamicine PFS®); mitomicina C (Mutamicine®); geldanamicina; herbimicina; ravidomicina; y desacetilravidomicina.

Alcaloides de vinca de ejemplo que se pueden utilizar en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), incluyen, pero no se limitan a, tartrato de vinorelbina (Navelbine®), Vincristina (Oncovin®), y Vindesina (Eldisine®); vinblastina (también conocida como sulfato de vinblastina, vincaléukoblastina y VLB, Alkaban-AQ® y Velban®); y vinorelbina (Navelbine®).

Inhibidores del proteosoma de ejemplo que se pueden utilizar en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), incluyen, pero no se limitan a, bortezomib (Velcade®); carfilzomib (PX-171-007, (S)-4-Metil-N-((S)-1-(((S)-4-metil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopentan-2-il)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)-4-fenilbutanamido)-pentanamida); marizomib (NPI-0052); citrato de ixazomib (MLN-9708); delanzomib (CEP-18770); y O-Metil-N-[(2-metil-5-tiazolil)carbonil]-L-seril-O-metil-N-[(1S)-2-[(2R)-2-metil-2-oxiraniil]-2-oxo-1-(fenilmetil)etil]-L-serinamida (ONX-0912).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 descrita en este documento, se utiliza, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), en combinación con un inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, un inhibidor de la tirosina quinasa receptora (RTK)). El inhibidor de tirosina quinasa de ejemplo incluye, pero no se limita a, un inhibidor de la ruta del factor de crecimiento epidérmico (EGF) (por ejemplo, un inhibidor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)), un inhibidor de la ruta del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial (VEGFR) (por ejemplo, un inhibidor de VEGFR-1, un inhibidor de VEGFR-2, un inhibidor de VEGFR-3)), un inhibidor de la ruta del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) (por ejemplo, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) (por ejemplo, un inhibidor de PDGFR-β), un inhibidor de RAF-1, un inhibidor de KIT y un inhibidor de RET. En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer utilizado en combinación con el inhibidor de hedgehog se selecciona del grupo que consiste en: axitinib (AG013736), bosutinib (SKI-606), cediranib (RECENTIN™, AZD2171), dasatinib (SPRYCEL®, BMS-354825), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), imatinib (Gleevec®, CGP57148B, STI-571), lapatinib (TYKERB®, TYVERB®), lestaurinib (CEP-701), neratinib (HKI-272), nilotinib (TASIGNA®), semaxanib (semaxinib, SU5416), sunitinib (SUTENT®, SU11248), toceranib (PALLADIA®), vandetanib (ZACTIMA®, ZD6474), vatalanib (PTK787, PTK/ZK), trastuzumab (HERCEPTIN®), bevacizumab (AVASTIN®), rituximab (RITUXAN®), cetuximab (ERBITUX®), panitumumab (VECTIBIX®), ranibizumab (Lucentis®), nilotinib (TASIGNA®), sorafenib (NEXAVAR®), alemtuzumab (CAMPATH®), gemtuzumab ozogámico (MYLOTARG®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, dovitinib lactato (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOK™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, tivozanib (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, XL228, AEE788, AG-490, AST-6, BMS-599626, CUDC-101, PD153035, pelitinib (EKB-569), vandetanib (zactima), WZ3146, WZ4002, WZ8040, ABT-869 (linifanib), AEE788, AP24534 (ponatinib), AV-951 (tivozanib), axitinib, BAY 73-4506 (regorafenib), brivanib alaninato (BMS-582664), brivanib (BMS-540215), cediranib (AZD2171), CHIR-258 (dovitinib), CP 673451, CYC116, E7080, Ki8751, masitinib (AB1010), MGCD-265, difosfato de motesanib (AMG-706), MP-470, OSI-930, clorhidrato de Pazopanib, PD173074, tosilato de Sorafenib (Bay 43-9006), SU 5402, TSU-68(SU6668), vatalanib, XL880 (GSK1363089, EXEL-2880). Los inhibidores de tirosina quinasa se seleccionan de sunitinib, erlotinib, gefitinib, o sorafenib.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 descrita en este documento, se utiliza, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), en combinación con inhibidores del receptor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), que incluyen pero no se limitan a, Bevacizumab (Avastin®), axitinib (Inlyta®); alaninato de Brivanib (BMS-582664, (S)-((R)-1-(4-(4-Fluoro-2-metil-1H indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi)propan-2-il)2-aminopropanoato); Sorafenib (Nexavar®); Pazopanib (Votrient®); malato de Sunitinib (Sutent®); Cediranib (AZD2171, CAS 288383-20-1); Vargatef (BIBF1120, CAS 928326-83-4); Foretinib (GSK1363089); Telatinib (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); Apatinib (YN968D1, CAS 811803-05-1); Imatinib (Gleevec®); Ponatinib (AP24534, CAS 943319-70-8); Tivozanib (AV951, CAS 475108-18-0); Regorafenib (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); diclorhidrato de Vatalanib (PTK787, CAS 212141-51-0); Brivanib (BMS-540215, CAS 649735-46-6); Vandetanib (Caprelsa® o AZD6474); difosfato de Motesanib (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-

dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridinacarboxamida, descritos en la Publicación PCT No. WO 02/066470); ácido Dovitinib diláctico (TKI258, CAS 852433-84-2); Linfanib (ABT869, CAS 796967-16-3); Cabozantinib (XL184, CAS 849217-68-1); Lestaurtinib (CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-Dimetiletil)-2-oxazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinacarboxamida (BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-Amino-1-((4-((3-metoxifenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-3-ol (BMS690514); N-(3,4-Dicloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[[3 α ,5 β ,6 α]-octahidro-2-metilciclopenta[c]pirrol-5-il]metoxi]-4-quinazolinamina (XL647, CAS 781613-23-8); 4-Metil-3-[[1-metil-6-(3-piridinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]amino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-benzamida (BHG712, CAS 940310-85-0); y Aflibercept (Eylea®).

Los anticuerpos anti-VEGF de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, un anticuerpo monoclonal que se une al mismo epítipo que el anticuerpo monoclonal anti-VEGF A4.6.1 producido por el hibridoma ATCC HB 10709; un anticuerpo monoclonal anti-VEGF humanizado recombinante generado de acuerdo con Presta et al. (1997) Cancer Res. 57:4593-4599. En una realización, el anticuerpo anti-VEGF es Bevacizumab (BV), también conocido como rhuMAB VEGF o AVASTIN®. Comprende regiones marco de IgG1 humana mutadas y regiones determinantes de complementariedad de unión a antígeno del anticuerpo monoclonal anti-hVEGF murino A.4.6.1 que bloquea la unión de VEGF humano a sus receptores. Bevacizumab y otros anticuerpos anti-VEGF humanizados se describen adicionalmente en la Patente de Estados Unidos No. 6,884,879 expedida el 26 de febrero, 2005. Anticuerpos adicionales incluyen los anticuerpos de la serie G6 o B20 (por ejemplo, G6-31, B20-4.1), como se describe en la Publicación PCT No. WO2005/012359, Publicación PCT No. WO2005/044853. Para anticuerpos adicionales véase Patentes De Estados Unidos Nos. 7,060,269, 6,582,959, 6,703,020, 6,054,297, documentos WO98/45332, WO 96/30046, WO94/10202, EP 0666868B1, Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2006009360, 20050186208, 20030206899, 20030190317, 20030203409, y 20050112126; y Popkov et al, Journal of Immunological Methods 288: 149-164 (2004). Otros anticuerpos incluyen aquellos que se unen a un epítipo funcional sobre VEGF humano que comprende los residuos F17, M18, D19, Y21, Y25, Q89, 191, K1 01, E1 03, y C104 o, alternativamente, que comprende residuos F17, Y21, Q22, Y25, D63, 183 y Q89.

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 descrita en este documento, se utiliza, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), en combinación con un inhibidor de PI3K. En una realización, el inhibidor PI3K es un inhibidor de las isoformas delta y gamma de PI3K. Inhibidores PI3K de ejemplo que se pueden utilizar en combinaciones se describen en, por ejemplo, los documentos WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, Sanofi XL147, XL756, XL147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101, CAL 263, SF1126, PX-886, y un inhibidor PI3K doble (por ejemplo, Novartis BEZ235).

En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 descritas en este documento se utilizan, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), en combinación con un inhibidor mTOR, por ejemplo, uno o más inhibidores mTOR seleccionados de uno o más de rapamicina, temsirolimus (TORISEL®), AZD8055, BEZ235, BGT226, XL765, PF-4691502, GDC0980, SF1126, OSI-027, GSK1059615, KU-0063794, WYE-354, Palomid 529 (P529), PF-04691502, o PKI-587. ridaforolimus (anteriormente conocido como deferolimus, dimetilfosfinato de (1R,2R,4S)-4-[(2R)- 2[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-dihidroxi-19,30-dimetoxi-15,17,21,23,29,35-hexametil-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-azatriciclo[30.3.1.04.9]hexatriaconta- 16,24,26,28-tetraen-12-il]propil]-2-metoxiciclohexilo, también conocido como AP23573 y MK8669, y descrito en la Publicación PCT No. WO 03/064383); everolimus (Afinitor® o RAD001); rapamicina (AY22989, Sirolimus®); simapimod (CAS 164301-51-3); emsirolimus, (5-{2,4-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin- 7-il]-2-metoxifenil)metanol (AZD8055); 2-Amino-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(6-metoxi-3-piridinil)- 4-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (PF04691502, CAS 1013101-36-4); y N2-[1,4-dioxo-4-[[4-(4-oxo-8-fenil-4H-1-benzopiran-2-il)morfolinio-4-il]metoxi]butil]-L-arginilglicil-L- α -aspartilL-serina- (SEQ ID NO: 237), sal interna (SF1126, CAS 936487-67-1), y XL765.

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 descrita en este documento, se utiliza, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), en combinación con un inhibidor BRAF, por ejemplo, GSK2118436, RG7204, PLX4032, GDC-0879, PLX4720, y tosilato de sorafenib (Bay 43-9006).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 descrita en este documento, se utiliza, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), en combinación con un inhibidor de MEK. En algunas realizaciones, la combinación del anticuerpo anti-PD-1 y el inhibidor de MEK se utiliza para tratar un cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito en este documento). En algunas realizaciones, el cáncer tratado con la combinación se selecciona de un melanoma, un cáncer colorrectal, un cáncer de pulmón de células no microcíticas, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer pancreático, una malignidad hematológica o un carcinoma de célula renal. En ciertas realizaciones, el cáncer incluye una mutación BRAF (por ejemplo, una mutación de BRAF V600E), una mutación BRAS tipo silvestre, KRAS tipo silvestre, o KRAS de activación. El cáncer puede estar en una etapa temprana, intermedia o tardía. Cualquier inhibidor de MEK se puede utilizar en combinación que incluye, pero no se limita a, ARRY-142886, G02442104 (también conocido como GSK1120212), RDEA436, RDEA119/BAY 869766, AS703026, G00039805 (también conocido como AZD-6244 o selumetinib), BIX

02188, BIX 02189, CI- 1040 (PD-184352), PD0325901, PD98059, U0126, GDC-0973 (Metanona, [3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] fenil][3- hidroxil-3-(25)-2-piperidil-1-azetidil-]), G-38963, G02443714 (también conocido como AS703206), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. Ejemplos adicionales de inhibidores de MEK se divulgan en los documentos WO 2013/019906, WO 03/077914, WO 2005/121142, WO 2007/04415, WO 2008/024725 y WO 2009/085983.

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 descrita en este documento, se utiliza, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), en combinación con un inhibidor JAK2, por ejemplo, CEP-701, INCB18424, CP-690550 (tasocitinib).

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en este documento se utiliza, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), en combinación con paclitaxel o un agente de paclitaxel, por ejemplo, TAXOL®, paclitaxel unido a proteína (por ejemplo, ABRAXANE®). Agentes paclitaxel de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas (ABRAXANE, comercializado por Abraxis Bioscience), paclitaxel unido a ácido docosahexaenoico (DHA-paclitaxel, Taxoprexin, comercializado por Protarga), paclitaxel unido a poliglutamato (PG-paclitaxel, paclitaxel poliglumex, CT-2103, XYOTAX, comercializado por Cell Therapeutic), el profármaco activado con tumor (TAP), ANG105 (Angiopep-2 unido a tres moléculas de paclitaxel, comercializado por ImmunoGen), paclitaxel-EC- 1 (paclitaxel unido al péptido de que reconoce erbB2- EC-1; véase Li et al., Biopolymers (2007) 87:225-230), y paclitaxel conjugado con glucosa (por ejemplo, succinato de 2'-paclitaxel metil 2-glucopiranosilo, véase Liu et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007) 17:617-620).

La terapia de radiación se puede administrar a través de uno de diversos métodos, o una combinación de métodos, que incluyen, pero no se limitan a, terapia con haz externo, terapia de radiación interna, radiación con implantes, radiocirugía estereotáctica, terapia de radiación sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial permanente o temporal. El término "braquiterapia" se refiere a la terapia de radiación suministrada por un material radioactivo espacialmente limitado insertado en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro sitio de enfermedad de tejido proliferativo. El término pretende sin limitación incluir la exposición a isótopos radiactivos (por ejemplo, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 e isótopos radiactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para utilizar como acondicionador celular de la presente divulgación incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitativo, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como fuente sólida, I-125 como fuente sólida u otros radionúclidos que emite fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radioactivo también puede ser un fluido hecho de cualquier solución de radionúclido(s), por ejemplo, una solución de I-125 o I-131, o se puede producir un fluido radioactivo utilizando una suspensión de un fluido adecuado que contiene pequeñas partículas de radionúclidos sólidos, tales como Au-198, Y-90. Más aún, el(los) radionúclido(s) se pueden realizar en un gel o microesferas radioactivas.

Las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se pueden administrar en combinación con una o más de las modalidades existentes para tratar cánceres, que incluyen, pero no se limita a: cirugía; terapia de radiación (por ejemplo, terapia de haz externo que consiste en terapia de radiación conformada tridimensional en la que se diseña el campo de radiación, radiación local (por ejemplo, radiación dirigida a un objetivo u órgano preseleccionado), o radiación enfocada). La radiación enfocada se puede seleccionar del grupo que consiste en radiocirugía estereotáctica, radiocirugía estereotáctica fraccionada y terapia de radiación de intensidad modulada. La radiación enfocada puede tener una fuente de radiación seleccionada del grupo que consiste en un haz de partículas (protón), cobalto-60 (fotón) y un acelerador lineal (rayos X), por ejemplo, como se describe en el documento WO 2012/177624.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se administra en combinación con un anticuerpo contra receptores similares a inmunoglobulina de linfocitos citotóxicos (también mencionados en este documento como un "anticuerpo anti-KIR"), un anticuerpo pan-KIR, un anticuerpo anti-NKG2D, y un anticuerpo anti-MICA. En ciertas realizaciones, la combinación de molécula de anticuerpo de anti-PD-1 y anticuerpo anti-KIR, anticuerpo pan-KIR, o un anticuerpo anti-NKG2D descrito en este documento se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en este documento (por ejemplo, un tumor sólido, por ejemplo, un tumor sólido avanzado).

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se administra en combinación con una inmunoterapia celular (por ejemplo, Provenge (por ejemplo, Sipuleucel)), y opcionalmente en combinación con ciclofosfamida. En ciertas realizaciones, la combinación de molécula de anticuerpo de anti-PD-1, Provenge y/o ciclofosfamida se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en este documento (por ejemplo, un cáncer de próstata, por ejemplo, un cáncer de próstata avanzado).

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se administra en combinación con una

vacuna, por ejemplo, una vacuna contra el carcinoma renal de células dendríticas (DC-RCC). En ciertas realizaciones, la combinación de molécula de anticuerpo de anti-PD-1 y la vacuna contra DC-RCC se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en este documento (por ejemplo, un carcinoma renal, por ejemplo, carcinoma metastásico de célula renal (RCC) o carcinoma de célula renal de células claras (CCRCC)).

5 En aún otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se administra en combinación con quimioterapia, y/o inmunoterapia. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se puede utilizar para tratar un mieloma, solo o en combinación con uno o más de: agentes de quimioterapia u otros agentes contra el cáncer (por ejemplo, análogos de talidomida, por ejemplo, lenalidomida), un anticuerpo anti-TIM-3, células dendríticas impulsadas por antígeno de tumor, fusiones (por ejemplo, electrofusiones) de células tumorales y células dendríticas, o vacunación con idiotipo de inmunoglobulina producido por células plasmáticas malignas. En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se utiliza en combinación con un anticuerpo anti-TIM-3 para tratar un mieloma, por ejemplo, un mieloma múltiple.

15 En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se utiliza en combinación con quimioterapia para tratar un cáncer de pulmón, por ejemplo, cáncer de pulmón de células no microcíticas. En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se utiliza con terapia de doble platino para tratar cáncer de pulmón.

20 En aún otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se utiliza para tratar un cáncer renal, por ejemplo, carcinoma de célula renal (RCC) (por ejemplo, carcinoma de célula renal de células claras (CCRCC) o RCC metastásico. La molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se puede administrar en combinación con uno o más de: una estrategia con base inmunitaria (por ejemplo, interleuquina-2 o interferón- α), un agente objetivado (por ejemplo, un inhibidor de VEGF tal como un anticuerpo monoclonal a VEGF); un inhibidor de tirosina quinasa de VEGF tal como sunitinib, sorafenib, axitinib y pazopanib; un inhibidor de ARNi), o un inhibidor de un mediador en dirección descendente de señalización de VEGF, por ejemplo, un inhibidor del objetivo mamífero de rapamicina (mTOR), por ejemplo, everolimus y temsirolimus.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 descritas en este documento, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de cáncer pancreático incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico, por ejemplo, paclitaxel o un agente de paclitaxel (por ejemplo, una formulación de paclitaxel tal como TAXOL, una formulación de paclitaxel con nanopartículas estabilizadas con albúmina (por ejemplo, ABRAXANE) o una formulación de paclitaxel liposomal); gemcitabina (por ejemplo, gemcitabina sola o en combinación con AXP107-11); otros agentes quimioterapéuticos tales como oxaliplatino, 5-fluorouracilo, capecitabina, rubitecán, clorhidrato de epirrubicina, NC-6004, cisplatino, docetaxel (por ejemplo, TAXOTERE), mitomicina C, ifosfamida; interferón; inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, erlotinib, panitumumab, cetuximab, nimotuzumab); inhibidor del receptor HER2/neu (por ejemplo, trastuzumab); inhibidor de quinasa doble (por ejemplo, bosutinib, saracatinib, lapatinib, vandetanib); inhibidor de multiquinasa (por ejemplo, sorafenib, sunitinib, XL184, pazopanib); inhibidor de VEGF (por ejemplo, bevacizumab, AV-951, brivanib); radioinmunoterapia (por ejemplo, XR303); vacuna contra el cáncer (por ejemplo, GVAX, péptido de survivin); inhibidor de COX-2 (por ejemplo, celecoxib); inhibidor del receptor de IGF-1 (por ejemplo, AMG 479, MK-0646); inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus, temsirolimus); inhibidor de IL-6 (por ejemplo, CNTO 328); inhibidor de quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, P276-00, UCN-01); compuesto dirigido a Metabolismo de Energía Alterada (AEMD) (por ejemplo, CPI-613); inhibidor de HDAC (por ejemplo, vorinostat); agonista del receptor 2 TRAIL (TR-2) (por ejemplo, conatumumab); inhibidor de MEK (por ejemplo, AS703026, selumetinib, GSK1120212); inhibidor de quinasa doble Raf/MEK (por ejemplo, RO5126766); inhibidor de señalización Notch (por ejemplo, MK0752); anticuerpo monoclonal-proteína de fusión de anticuerpo (por ejemplo, L191L2); curcumina; inhibidor de HSP90 (por ejemplo, tanespimicina, STA-9090); rIL-2; denileuquina difitox; inhibidor de topoisomerasa 1 (por ejemplo, irinotecán, PEPO2); estatina (por ejemplo, simvastatina); inhibidor del Factor VIIa (por ejemplo, PCI-27483); inhibidor de AKT (por ejemplo, RX-0201); profármaco activado con hipoxia (por ejemplo, TH-302); clorhidrato de metformina, inhibidor de gamma-secretasa (por ejemplo, RO4929097); inhibidor de reductasa ribonucleótido (por ejemplo, 3-AP); inmunotoxina (por ejemplo, HuC242-DM4); inhibidor de PARP (por ejemplo, KU-0059436, veliparib); inhibidor de CTLA-4 (por ejemplo, CP-675,206, ipilimumab); terapia AdV-tk; inhibidor de proteosoma (por ejemplo, bortezomib (Velcade), NPI-0052); tiazolidinodiona (por ejemplo, pioglitazona); NPC-1C; inhibidor de Aurora quinasa (por ejemplo, R763/AS703569), inhibidor de CTGF (por ejemplo, FG-3019); siG12D LODER; y terapia de radiación (por ejemplo, tomoterapia, radiación estereotáctica, terapia de protones), cirugía, y una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, una combinación de paclitaxel o un agente de paclitaxel, y gemcitabina se puede utilizar con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 descritas en este documento.

60 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de carcinoma de pulmón de célula microcítica incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico, por ejemplo, etopósido, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, irinotecán, topotecán,

gemcitabina, SN-38 liposomal, bendamustina, temozolomida, belotecán, NK012, FR901228, flavopiridol); inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab); inhibidor de multiquinasa (por ejemplo, sorafenib, sunitinib); inhibidor de VEGF (por ejemplo, bevacizumab, vandetanib); vacuna contra el cáncer (por ejemplo, GVAX); inhibidor de Bcl-2 (por ejemplo, oblimersen sodio, ABT-263); inhibidor de proteosoma (por ejemplo, bortezomib (Velcade), NPI-0052), paclitaxel o un agente de paclitaxel; docetaxel; inhibidor del receptor de IGF-1 (por ejemplo, AMG 479); inhibidor de HGF/SF (por ejemplo, AMG 102, MK-0646); cloroquina; inhibidor de quinasa Aurora (por ejemplo, MLN8237); radioinmunoterapia (por ejemplo, TF2); inhibidor de HSP90 (por ejemplo, tanespimicina, STA-9090); inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus); anticuerpo biespecífico Ep-CAM-/CD3- (por ejemplo, MT110); inhibidor de CK-2 (por ejemplo, CX-4945); inhibidor de HDAC (por ejemplo, belinostat); antagonista de SMO (por ejemplo, BMS 833923); péptido vacuna contra el cáncer, y terapia de radiación (por ejemplo, terapia de radiación de modulada intensidad (IMRT), radioterapia hipofraccionada, radioterapia guiada por hipoxia), cirugía, y combinaciones de los mismos.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de cáncer de pulmón de células no microcíticas incluyen, pero no se limitan a, un agente quimioterapéutico, por ejemplo, vinorelbina, cisplatino, docetaxel, pemetrexed disodio, etopósido, gemcitabina, carboplatino, SN-38 liposomal, TLK286, temozolomida, topotecán, pemetrexed disodio, azacitidina, irinotecán, tegafur-gimeracil-oteracil potasio, sapacitabina); inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab, necitumumab, PF-00299804, nimotuzumab, RO5083945), inhibidor de MET (por ejemplo, PF-02341066, ARQ 197), inhibidor de quinasa PI3K (por ejemplo, XL147, GDC-0941), inhibidor de quinasa doble Raf/MEK (por ejemplo, RO5126766), inhibidor de quinasa doble PI3K/mTOR (por ejemplo, XL765), inhibidor de SRC (por ejemplo, dasatinib), inhibidor doble (por ejemplo, BIBW 2992, GSK1363089, ZD6474, AZD0530, AG-013736, lapatinib, MEHD7945A, linifanib), inhibidor de multiquinasa (por ejemplo, sorafenib, sunitinib, pazopanib, AMG 706, XL184, MGCD265, BMS-690514, R935788), inhibidor de VEGF (por ejemplo, endostar, endostatina, bevacizumab, cediranib, BIBF 1120, axitinib, tivozanib, AZD2171), vacuna contra el cáncer (por ejemplo, vacuna de liposoma BLP25, GVAX, ADN recombinante y adenovirus que expresa la proteína L523S), inhibidor de Bcl-2 (por ejemplo, oblimersen sodio), inhibidor de proteosoma (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib, NPI-0052, MLN9708), paclitaxel o un agente de paclitaxel, docetaxel, inhibidor del receptor de IGF-1 (por ejemplo, cixutumumab, MK-0646, OSI 906, CP-751,871, BIIB022), hidroxiclороquina, inhibidor de HSP90 (por ejemplo, tanespimicina, STA-9090, AUY922, XL888), inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus, temsirolimus, ridaforolimus), anticuerpo biespecífico Ep-CAM-/CD3- (por ejemplo, MT110), inhibidor de CK-2 (por ejemplo, CX-4945), inhibidor de HDAC (por ejemplo, MS 275, LBH589, vorinostat, ácido valproico, FR901228), inhibidor de DHFR (por ejemplo, pralatrexato), retinoide (por ejemplo, bexaroteno, tretinoína), conjugado de fármaco de anticuerpo (por ejemplo, SGN-15), bisfosfonato (por ejemplo, ácido zoledrónico), vacuna contra el cáncer (por ejemplo, belagenpumatucel-L), heparina de bajo peso molecular (LMWH) (por ejemplo, tinzaparina, enoxaparina), GSK1572932A, melatonina, talactoferrina, dimesna, inhibidor de topoisomerasa (por ejemplo, amrubicina, etopósido, karenitecina), nelfinavir, cilengitida, inhibidor de ErbB3 (por ejemplo, MM-121, U3-1287), inhibidor de survivin (por ejemplo, YM155, LY2181308), mesilato de eribulin, inhibidor de COX-2 (por ejemplo, celecoxib), pegfilgrastim, inhibidor de quinasa 1 tipo polo (por ejemplo, BI 6727), agonista del receptor TRAIL 2 (TR-2) (por ejemplo, CS-1008), conjugado de péptido de CNRC (SEQ ID NO: 225)-TNF alfa, dicloroacetato (DCA), inhibidor de HGF (por ejemplo, SCH 900105), SAR240550, agonista de PPAR-gamma (por ejemplo, CS-7017), inhibidor de gamma-secretasa (por ejemplo, RO4929097), terapia epigenética (por ejemplo, 5-azacitidina), nitroglicerina, inhibidor de MEK (por ejemplo, AZD6244), inhibidor de quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, UCN-01), colesterol-Fusl, agente antitubulina (por ejemplo, E7389), inhibidor de farnesil-OH-transferasa (por ejemplo, lonafarnib), inmunotoxina (por ejemplo, BB-10901, SS1 (dsFv) PE38), fondaparinux, agente que altera el sistema vascular (por ejemplo, AVE8062), inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, MDX-1105, MDX-1106), beta-glucan, NGR-hTNF, EMD 521873, inhibidor de MEK (por ejemplo, GSK1120212), análogo de epotilona (por ejemplo, ixabepilona), inhibidor del huso de kinesina (por ejemplo, 4SC-205), agente de objetivación de telómero (por ejemplo, KML-001), inhibidor de la ruta P70 (por ejemplo, LY2584702), inhibidor de AKT (por ejemplo, MK-2206), inhibidor de angiogénesis (por ejemplo, lenalidomida), inhibidor de señalización Notch (por ejemplo, OMP-21M18), terapia de radiación, cirugía, y combinaciones de los mismos.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de cáncer de ovario incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, paclitaxel o un agente de paclitaxel; docetaxel; carboplatino; gemcitabina; doxorubicina; topotecán; cisplatino; irinotecán, TLK286, ifosfamida, olaparib, oxaliplatino, melfalan, pemetrexed disodio, SJG-136, ciclofosfamida, etopósido, decitabina); antagonista de la grelina (por ejemplo, AEZS-130), inmunoterapia (por ejemplo, APC8024, oregovomab, OPT-821), inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, erlotinib), inhibidor doble (por ejemplo, E7080), inhibidor de multiquinasa (por ejemplo, AZD0530, JI-101, sorafenib, sunitinib, pazopanib), ON 01910.Na), inhibidor de VEGF (por ejemplo, bevacizumab, BIBF 1120, cediranib, AZD2171), inhibidor de PDGFR (por ejemplo, IMC-3G3), paclitaxel, inhibidor de topoisomerasa (por ejemplo, karenitecina, Irinotecán), inhibidor de HDAC (por ejemplo, valproato, vorinostat), onh del receptor de folato (por ejemplo, farletuzumab), inhibidor de angiopoyetina (por ejemplo, AMG 386), análogo de epotilona (por ejemplo, ixabepilona), inhibidor de proteosoma (por ejemplo, carfilzomib), inhibidor del receptor de IGF-1 (por ejemplo, OSI 906, AMG 479), inhibidor de PARP (por ejemplo, veliparib, AG014699, iniparib, MK-4827), inhibidor de quinasa

Aurora (por ejemplo, MLN8237, ENMD-2076), inhibidor de angiogénesis (por ejemplo, lenalidomida), inhibidor de DHFR (por ejemplo, pralatrexato), agente radioinmunoterapéutico (por ejemplo, Hu3S193), estatina (por ejemplo, lovastatina), inhibidor de topoisomerasa 1 (por ejemplo, NKTR-102), vacuna contra el cáncer (por ejemplo, vacuna de péptido largos sintéticos p53, vacuna OCDC autóloga), inhibidor de mTOR (por ejemplo, temsirolimus, everolimus), inhibidor de BCR/ABL (por ejemplo, imatinib), antagonista del receptor ET-A (por ejemplo, ZD4054), agonista del receptor 2 TRAIL (TR-2) (por ejemplo, CS-1008), inhibidor de HGF/SF (por ejemplo, AMG 102), EGEN-001, inhibidor de quinasa similar a Polo 1 (por ejemplo, BI 6727), inhibidor de gamma-secretasa (por ejemplo, RO4929097), inhibidor de Wee-1 (por ejemplo, MK-1775), agente antitubulina (por ejemplo, vinorelbina, E7389), inmunotoxina (por ejemplo, denileukin diftotox), SB-485232, agente que altera el sistema vascular (por ejemplo, AVE8062), inhibidor de integrina (por ejemplo, EMD 525797), inhibidor del huso de kinesina (por ejemplo, 4SC-205), revlimid, inhibidor de HER2 (por ejemplo, MGAH22), inhibidor de ErrB3 (por ejemplo, MM-121), terapia de radiación; y combinaciones de los mismos.

En una realización de ejemplo, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se utiliza para tratar un mieloma, sola o en combinación con uno o más de: quimioterapia u otros agentes contra el cáncer (por ejemplo, análogos de talidomida, por ejemplo, lenalidomida), HSCT (Cook, R. (2008) *J Manag Care Pharm.* 14(7 Suppl): 19-25), un anticuerpo anti-TIM-3 (Hallett, WHD et al. (2011) *J of American Society for Blood and Marrow Transplantation* 17(8):1133-145), células dendríticas impulsadas por antígeno de tumor, fusiones (por ejemplo, electrofusiones) de células tumorales y células dendríticas, o vacunación con idiotipo de inmunoglobulina producido por células plasmáticas malignas (revisado en Yi, Q. (2009) *Cancer J.* 15(6):502-10).

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se utiliza para tratar un cáncer renal, por ejemplo, carcinoma de célula renal (RCC) o RCC metastásico. La molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se puede administrar en combinación con uno o más de: una estrategia con base inmunitaria (por ejemplo, interleuquina-2 o interferón- α), un agente objetivado (por ejemplo, un inhibidor de VEGF tal como un anticuerpo monoclonal para VEGF, por ejemplo, bevacizumab (Rini, B.I. et al. (2010) *J. Clin. Oncol.* 28(13):2137-2143)); un inhibidor de tirosina quinasa de VEGF tal como sunitinib, sorafenib, axitinib y pazopanib (revisado en Pal. S.K. et al. (2014) *Clin. Advances in Hematology & Oncology* 12(2):90-99)); un inhibidor de ARNi, o un inhibidor de un mediador en dirección descendente de señalización de VEGF, por ejemplo, un inhibidor del objetivo mamífero de rapamicina (mTOR), por ejemplo, everolimus y temsirolimus (Hudes, G. et al. (2007) *N. Engl. J. Med.* 356(22):2271-2281, Motzer, R.J. et al. (2008) *Lancet* 372: 449-456).

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 descritas en este documento, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de leucemia mielógena crónica (AML) de acuerdo con la divulgación incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, citarabina, hidroxiurea, clofarabina, melfalan, tiotepa, fludarabina, busulfan, etopósido, cordicepina, pentostatina, capecitabina, azacitidina, ciclofosfamida, cladribina, topotecán), inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de BCR/ABL (por ejemplo, imatinib, nilotinib), inhibidor doble de ON 01910.Na, (por ejemplo, dasatinib, bosutinib), inhibidor de multiquinasa (por ejemplo, DCC-2036, ponatinib, sorafenib, sunitinib, RGB-286638)), interferón alfa, esteroides, agente apoptótico (por ejemplo, omacetaxina mepesuccinat), inmunoterapia (por ejemplo, células T similares a Th1 alogénicas de memoria CD4+/anti-CD3/anti-CD28 unido a micropartículas, linfocitos citotóxicos inducidas por citoquina autóloga (CIK), AHN-12), agente de objetivación CD52 (por ejemplo, alemtuzumab), inhibidor de HSP90 (por ejemplo, tanespimicina, STA-9090, AU922, XL888), inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus), antagonista de SMO (por ejemplo, BMS 833923), inhibidor de reductasa de ribonucleótido (por ejemplo, 3-AP), inhibidor de JAK-2 (por ejemplo, INCB018424), Hidroxicloroquina, retinoide (por ejemplo, fenretinida), inhibidor de quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, UCN-01), inhibidor de HDAC (por ejemplo, belinostat, vorinostat, JNJ-26481585), inhibidor de PARP (por ejemplo, veliparib), antagonista de MDM2 (por ejemplo, RO5045337), inhibidor de quinasa Aurora B (por ejemplo, TAK-901), radioinmunoterapia (por ejemplo, actinio-225-etiquetado anticuerpo anti-CD33 HuM195), inhibidor de Hedgehog (por ejemplo, PF-04449913), inhibidor de STAT3 (por ejemplo, OPB-31121), KB004, vacuna contra el cáncer (por ejemplo, AG858), trasplante de médula ósea, trasplante de célula, terapia de radiación, y combinaciones de los mismos.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (CLL) incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, fludarabina, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, clorambucilo, bendamustina, clorambucilo, busulfan, gemcitabina, melfalan, pentostatina, mitoxantrona, 5-azacitidina, pemetrexed disodio), inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, erlotinib), inhibidor de BTK (por ejemplo, PCI-32765), inhibidor de multiquinasa (por ejemplo, MGCD265, RGB-286638), agente de objetivación CD-20 (por ejemplo, rituximab, ofatumumab, RO5072759, LFB-R603), agente de objetivación CD52 (por ejemplo, alemtuzumab), prednisolona, darbepoetin alfa, lenalidomida, inhibidor de Bcl-2 (por ejemplo, ABT-263), inmunoterapia (por ejemplo, células T similares a Th1 alogénicas de memoria CD4+/anti-CD3/ anti-CD28 unido a micropartículas, linfocitos citotóxicos indicadas por citoquina autólogas (CIK)), inhibidor de HDAC (por ejemplo, vorinostat, ácido valproico, LBH589, JNJ-26481585, AR-42), inhibidor de XIAP (por ejemplo, AEG35156), CD-74

5 agente de objetivación (por ejemplo, milatuzumab), inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus), AT-101, inmunotoxina (por ejemplo, CAT-8015, anti-Tac(Fv)-PE38 (LMB-2)), CD37 agente de objetivación (por ejemplo, TRU-016), radioinmunoterapia (por ejemplo, 131-tositumomab), hidroxyclooroquina, perifosina, inhibidor de SRC (por ejemplo, dasatinib), talidomida, inhibidor delta PI3K (por ejemplo, CAL-101), retinoide (por ejemplo, fenretinida), antagonista MDM2 (por ejemplo, RO5045337), plerixafor, inhibidor de quinasa Aurora (por ejemplo, MLN8237, TAK-901), inhibidor de proteosoma (por ejemplo, bortezomib), agente de objetivación CD-19 (por ejemplo, MEDI-551, MOR208), inhibidor de MEK (por ejemplo, ABT-348), inhibidor de JAK-2 (por ejemplo, INCB018424), profármaco activado con hipoxia (por ejemplo, TH-302), paclitaxel o un agente de paclitaxel, inhibidor de HSP90, inhibidor de AKT (por ejemplo, MK2206), inhibidor de HMG-CoA (por ejemplo, simvastatina), GNKG186, terapia de radiación, trasplante de médula ósea, trasplante de célula madre, y una combinación de los mismos.

10 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 descritas en este documento, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de leucemia linfocítica aguda (ALL) incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, prednisolona, dexametasona, vincristina, asparaginasa, daunorrubicina, ciclofosfamida, citarabina, etopósido, tioguanina, mercaptoporina, clofarabina, liposomal annamicina, busulfan, etopósido, capecitabina, decitabina, azacitidina, topotecán, temozolomida), inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de BCR/ABL (por ejemplo, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, inhibidor de multiquinasa (por ejemplo, sorafenib)), agente de objetivación CD-20 (por ejemplo, rituximab), agente de objetivación CD52 (por ejemplo, alemtuzumab), inhibidor de HSP90 (por ejemplo, STA-9090), inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus, rapamicina), inhibidor de JAK-2 (por ejemplo, INCB018424), onh del receptor de HER2/neu (por ejemplo, trastuzumab), inhibidor de proteosoma (por ejemplo, bortezomib), metotrexato, asparaginasa, CD-22 agente de objetivación (por ejemplo, epratuzumab, inotuzumab), inmunoterapia (por ejemplo, linfocitos citotóxicas inducidas por citoquina autóloga (CIK), AHN-12), blinatumomab, inhibidor de quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, UCN-01), agente de objetivación CD45 (por ejemplo, BC8), antagonista de MDM2 (por ejemplo, RO5045337), inmunotoxina (por ejemplo, CAT-8015, DT2219ARL), inhibidor de HDAC (por ejemplo, JNJ-26481585), JVRS-100, paclitaxel o un agente de paclitaxel, inhibidor de STAT3 (por ejemplo, OPB-31121), inhibidor de PARP (por ejemplo, veliparib), EZN-2285, terapia de radiación, esteroide, trasplante de médula ósea, trasplante de célula madre, o una combinación de los mismos.

30 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 descritas en este documento, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML) incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, citarabina, daunorrubicina, idarrubicina, clofarabina, decitabina, vosaroxin, azacitidina, clofarabina, ribavirina, CPX-351, treosulfan, elacitarabina, azacitidina), inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de BCR/ABL (por ejemplo, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, inhibidor de multiquinasa (por ejemplo, midostaurina, SU 11248, quizartinib, sorafenib)), inmunotoxina (por ejemplo, gemtuzumab ozogamicin), proteína de fusión DT388IL3, inhibidor de HDAC (por ejemplo, vorinostat, LBH589), plerixafor, inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus), inhibidor de SRC (por ejemplo, dasatinib), inhibidor de HSP90 (por ejemplo, STA-9090), retinoide (por ejemplo, bexarotena, inhibidor de quinasa Aurora (por ejemplo, BI 811283), inhibidor de JAK-2 (por ejemplo, INCB018424), inhibidor de quinasa similar a Polo (por ejemplo, BI 6727), cenersen, agente de objetivación CD45 (por ejemplo, BC8), inhibidor de quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, UCN-01), antagonista MDM2 (por ejemplo, RO5045337), inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus), LY573636-sodio, ZRx-101, MLN4924, lenalidomida, inmunoterapia (por ejemplo, AHN-12), diclorhidrato de histamina, terapia de radiación, trasplante de médula ósea, trasplante de célula madre, y una combinación de los mismos.

45 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 descritas en este documento, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de mieloma múltiple (MM) incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, melfalan, amifostina, ciclofosfamida, doxorubicina, clofarabina, bendamustina, fludarabina, adriamicina, SyB L-0501), talidomida, lenalidomida, dexametasona, prednisona, pomalidomida, inhibidor de proteosoma (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib, MLN9708), vacuna contra el cáncer (por ejemplo, GVAX), agente de objetivación CD-40 (por ejemplo, SGN-40, CHIR-12.12), perifosina, ácido zoledrónico, Inmunoterapia (por ejemplo, MAGE-A3, NY-ESO-1, HuMax-CD38), inhibidor de HDAC (por ejemplo, vorinostat, LBH589, AR-42), aplidina, inhibidor de quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, PD-0332991, dinaciclib), trióxido arsénico, CB3304, inhibidor de HSP90 (por ejemplo, KW-2478), inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, cetuximab), inhibidor de multiquinasa (por ejemplo, AT9283)), inhibidor de VEGF (por ejemplo, bevacizumab), plerixafor, inhibidor de MEK (por ejemplo, AZD6244), IPH2101, atorvastatin, inmunotoxina (por ejemplo, BB-10901), NPI-0052, radioinmunoterapéutico (por ejemplo, itrio Y 90 ibritumomab tiuxetan), inhibidor STAT3 (por ejemplo, OPB-31121), MLN4924, inhibidor de quinasa Aurora (por ejemplo, ENMD-2076), IMGN901, ACE-041, inhibidor de CK-2 (por ejemplo, CX-4945), terapia de radiación, trasplante de médula ósea, trasplante de célula madre, y una combinación de los mismos.

60 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de cáncer de próstata incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, docetaxel, carboplatino, fludarabina), abiraterona, terapia hormonal (por ejemplo, flutamida,

- bicalutamida, nilutamida, acetato de ciproterona, ketoconazol, aminoglutetimida, abarelix, degarelix, leuprolida, goserelina, triptorelina, buserelina), inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de Quinasa doble (por ejemplo, lapatanib), inhibidor de multiquinasa (por ejemplo, sorafenib, sunitinib)), inhibidor de VEGF (por ejemplo, bevacizumab), TAK-700, vacuna contra el cáncer (por ejemplo, BPX-101, PEP223), lenalidomida, TOK-001, inhibidor del receptor de IGF-1 (por ejemplo, cixutumumab), TRC105, inhibidor de quinasa Aurora A (por ejemplo, MLN8237), inhibidor de proteosoma (por ejemplo, bortezomib), OGX-011, radioinmunoterapia (por ejemplo, HuJ591-GS), inhibidor de HDAC (por ejemplo, ácido valproico, SB939, LBH589), hidroxiclороquina, inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus), lactato de dovitinib, diindolilmetano, efavirenz, OGX-427, genisteina, IMC-3G3, bafetinib, CP-675,206, terapia de radiación, cirugía, o una combinación de los mismos.
- 5 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de HNSCC incluye, pero no se limita a, uno o ambos del Compuesto A8 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2010/029082) y cetuximab (por ejemplo, Erbitux, comercializado por BMS). En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por ejemplo, el
- 10 Compuesto A8 o compuesto se refiere a A8) es un modulador de PI3K, por ejemplo, un inhibidor de PI3K. En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por ejemplo, cetuximab) modula, por ejemplo, inhibe, EGFR. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica que tiene, actividad o niveles elevados de PI3K o EGFR en comparación con una célula de control o valor de referencia.
- 15 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de cáncer gástrico, por ejemplo, cáncer gástrico alto en MSI y/o EBV+, incluye, pero no se limita a, Compuesto A8 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2010/029082). En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por ejemplo, el Compuesto A8 o compuesto se refiere a A8) es un modulador PI3K, por ejemplo, un inhibidor de PI3K. En algunas realizaciones, el
- 20 cáncer tiene, o se identifica que tiene, actividad o niveles elevados de PI3K en comparación con una célula de control o valor de referencia.
- 25 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de cáncer gástrico, por ejemplo, cáncer gástrico con alto MSI y/o inactivado con RNF43, incluye, pero no se limita al, Compuesto A28 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2010/101849). En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por ejemplo, el Compuesto A28 o compuesto se refiere a A28) es un modulador, por ejemplo, inhibidor, de porcupina. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica que tiene, actividad o niveles elevados de porcupina en comparación con una célula de control o valor de referencia.
- 30 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de timos estromal de GI (GIST), incluye, pero no se limita a, Compuesto A16 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO1999/003854). En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por ejemplo, el Compuesto A16 o compuesto se refiere a A16) es un modulador, por ejemplo, inhibidor, de una tirosina quinasa. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se determina para tener, actividad o niveles elevados de una tirosina quinasa en comparación con una célula de control o valor de referencia.
- 35 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de NSCLC, por ejemplo, epidermoide o adenocarcinoma, incluye, pero no se limita a, uno o ambos del Compuesto A17 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en la Patente de Estados Unidos No. 7,767,675 y 8,420,645) y Compuesto A23 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2003/077914). En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A17 o compuesto se refiere a A17) modula, por ejemplo, inhibe, c-MET. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A23 o compuesto se refiere a A23) modula, por ejemplo, inhibe, Alk. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se determina para tener, actividad o niveles elevados de uno o ambos de c-MET o Alk en comparación con una célula de control o valor de referencia. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica que tiene, una mutación en EGFR.
- 40 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de melanoma (por ejemplo, melanoma de NRAS) incluye, pero no se limita a, uno o ambos del Compuesto A24 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en las Patentes de Estados Unidos Nos. 8,415,355 y 8,685,980) y Compuesto A34 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2003/077914). En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A24 o compuesto se refiere a A24) modula, por ejemplo, inhibe, uno o más de JAK y CDK4/6. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A34 o compuesto se refiere a A34)
- 45 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de melanoma (por ejemplo, melanoma de NRAS) incluye, pero no se limita a, uno o ambos del Compuesto A24 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en las Patentes de Estados Unidos Nos. 8,415,355 y 8,685,980) y Compuesto A34 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2003/077914). En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A24 o compuesto se refiere a A24) modula, por ejemplo, inhibe, uno o más de JAK y CDK4/6. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A34 o compuesto se refiere a A34)
- 50 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de melanoma (por ejemplo, melanoma de NRAS) incluye, pero no se limita a, uno o ambos del Compuesto A24 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en las Patentes de Estados Unidos Nos. 8,415,355 y 8,685,980) y Compuesto A34 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2003/077914). En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A24 o compuesto se refiere a A24) modula, por ejemplo, inhibe, uno o más de JAK y CDK4/6. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A34 o compuesto se refiere a A34)
- 55 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de melanoma (por ejemplo, melanoma de NRAS) incluye, pero no se limita a, uno o ambos del Compuesto A24 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en las Patentes de Estados Unidos Nos. 8,415,355 y 8,685,980) y Compuesto A34 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2003/077914). En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A24 o compuesto se refiere a A24) modula, por ejemplo, inhibe, uno o más de JAK y CDK4/6. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A34 o compuesto se refiere a A34)
- 60 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de melanoma (por ejemplo, melanoma de NRAS) incluye, pero no se limita a, uno o ambos del Compuesto A24 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en las Patentes de Estados Unidos Nos. 8,415,355 y 8,685,980) y Compuesto A34 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2003/077914). En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A24 o compuesto se refiere a A24) modula, por ejemplo, inhibe, uno o más de JAK y CDK4/6. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A34 o compuesto se refiere a A34)

modula, por ejemplo, inhibe, MEK. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica que tiene, actividad o niveles elevados de uno o más de JAK, CDK4/6, y MEK en comparación con una célula de control o valor de referencia.

5 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de melanoma (por ejemplo, melanoma de NRAS) incluye, pero no se limita a, uno o ambos del Compuesto A29 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2011/025927) y Compuesto A34 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO2003/077914). En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A29 o compuesto se refiere a A29) modula, por ejemplo, inhibe, BRAF. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A34 o compuesto se refiere a A34) modula, por ejemplo, inhibe, MEK. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica que tiene, actividad o niveles elevados de uno o ambos de BRAF y MEK en comparación con una célula de control o valor de referencia.

15 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de NSCLC epidermoide incluye, pero no se limita a, Compuesto A5 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en Patente de Estados Unidos No. 8,552,002). En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A5 o compuesto se refiere a A5) modula, por ejemplo, inhibe, FGFR. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica que tiene, actividad o niveles elevados de FGFR en comparación con una célula de control o valor de referencia.

20 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para tratamiento de cáncer colorrectal incluye, pero no se limita a, uno o ambos del Compuesto A29 como se describe en este documento (o un compuesto de la Publicación PCT No. WO2011/025927) y cetuximab (por ejemplo, Erbitux, comercializado por BMS). En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por ejemplo, el Compuesto A29 o compuesto se refiere a A29) modula, por ejemplo, inhibe, BRAF. En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por ejemplo, cetuximab) modula, por ejemplo, inhibe EGFR. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se identifica que tiene, actividad o niveles elevados de BRAF o EGFR en comparación con una célula de control o valor de referencia.

25 Esta divulgación también proporciona un método para tratar cáncer con el Compuesto A8, cetuximab, y una molécula de anticuerpo PD-1 de la invención (opcionalmente en combinación con una molécula de anticuerpo TIM-3 o molécula de anticuerpo LAG-3). En algunas realizaciones, el paciente se trata primero con el Compuesto A8 y cetuximab. Este tratamiento continuo durante una cantidad de tiempo, por ejemplo, una cantidad de tiempo predeterminada, por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 4, 6, 8, 10, o 12 meses. Luego, la molécula de anticuerpo PD-1 (opcionalmente en combinación con una molécula de anticuerpo TIM-3 o molécula de anticuerpo LAG-3) se administra. El anticuerpo PD-1 opcionalmente se puede administrar en combinación con cetuximab.

30 En algunas realizaciones, el paciente se trata primero con todos los tres de Compuesto A8, cetuximab, y una molécula de anticuerpo PD-1 de la invención (opcionalmente en combinación con una molécula de anticuerpo TIM-3 o molécula de anticuerpo LAG-3). Este tratamiento continúa durante una cantidad de tiempo, por ejemplo, una cantidad de tiempo predeterminada, por ejemplo, aproximadamente 6, 8, 10, o 12 meses. Luego, el Compuesto A8 y/o cetuximab se puede reducir gradualmente, por lo que la fase de mantenimiento implica el tratamiento con la molécula de anticuerpo PD-1 (por ejemplo, como una monoterapia, o en combinación con una molécula de anticuerpo TIM-3 o molécula de anticuerpo LAG-3) pero no el Compuesto A8 o cetuximab.

35 En otras realizaciones, los tres compuestos (Compuesto A8, cetuximab, y una molécula de anticuerpo PD-1 de la invención, opcionalmente en combinación con una molécula de anticuerpo TIM-3 o molécula de anticuerpo LAG-3) se dan secuencialmente desde el principio del tratamiento. Por ejemplo, el Compuesto A8 y cetuximab se pueden dar primero, como se describió anteriormente. Luego, la molécula de anticuerpo PD-1 (opcionalmente en combinación con una molécula de anticuerpo TIM-3 o molécula de anticuerpo LAG-3) se agrega al régimen. Luego, el Compuesto A8 y/o cetuximab se puede reducir gradualmente como se describió anteriormente.

40 Dosis de ejemplo para los tres (o más) regímenes de agente como sigue. La molécula de anticuerpo PD-1 se puede administrar, por ejemplo, a una dosis de aproximadamente 1 a 40 mg/kg, por ejemplo, 1 a 30 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 5 a 25 mg/kg, aproximadamente 10 a 20 mg/kg, aproximadamente 1 a 5 mg/kg, o aproximadamente 3 mg/kg. En algunas realizaciones, el Compuesto A8 se administra a una dosis de aproximadamente 200-300, 300-400, o 200-400 mg. En algunas realizaciones, el cetuximab se administra a una dosis inicial de a 400 mg/m² como una infusión intravenosa de 120 minutos seguida por 250 mg/m² infusión semanal durante 60 minutos. En las realizaciones, uno o más del Compuesto A8, cetuximab, y la molécula de anticuerpo PD-1 se administra a una dosis que es menor que la dosis en la que ese agente normalmente se administra como una monoterapia, por ejemplo, aproximadamente 0-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, o 80-90% menor que la dosis en la que el agente se administra normalmente como una monoterapia. En las realizaciones, el uno o más del Compuesto A8, cetuximab, y la molécula de anticuerpo PD-1 se administra a una

dosis que es menor que la dosis de ese agente mencionado en este párrafo, por ejemplo, aproximadamente 0-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, o 80-90% menor que la dosis de ese agente mencionado en este párrafo. En ciertas realizaciones, la concentración del Compuesto A8 que se requiere para alcanzar inhibición, por ejemplo, inhibición del crecimiento, es menor cuando el Compuesto A8 se administra en combinación con uno o ambos del cetuximab y la molécula de anticuerpo PD-1 que cuando el Compuesto A8 se administra individualmente. En ciertas realizaciones, la concentración del cetuximab que se requiere para alcanzar inhibición, por ejemplo, inhibición del crecimiento, es menor cuando el cetuximab se administra en combinación con uno o ambos del Compuesto A8 y molécula de anticuerpo PD-1 que cuando el cetuximab se administra individualmente. En ciertas realizaciones, la concentración de la molécula de anticuerpo PD-1 que se requiere para alcanzar inhibición, por ejemplo, inhibición del crecimiento, es menor cuando la molécula de anticuerpo PD-1 se administra en combinación con uno o ambos del cetuximab y Compuesto A8 que cuando la molécula de anticuerpo PD-1 se administra individualmente.

Adicionalmente se divulga en este documento un método para tratar cáncer con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), y un agente anti-cáncer objetivo, por ejemplo, un agente que objetiva una o más proteínas. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 (y opcionalmente otros inmunomoduladores) se administra primero, y el agente anti-cáncer objetivo se administra segundo. La duración del tiempo entre la administración de la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 y el agente contra el cáncer objetivo puede ser, por ejemplo, 10, 20, o 30 minutos, 1, 2, 4, 6, o 12 horas, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días, o cualquier lapso de tiempo dentro de este rango. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 se administra repetidamente durante un periodo de tiempo (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 días, o 1, 2, 4, 8, 12, 16, o 20 semanas, o cualquier lapso de tiempo dentro de este rango) antes de que se administre el agente anti-cáncer objetivo. En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 y el agente anti-cáncer objetivo se administran sustancialmente al mismo tiempo.

Enfermedades infecciosas

Se utilizan otros métodos de la invención para tratar pacientes que se han expuesto a toxinas o patógenos particulares. De acuerdo con lo anterior, otro aspecto de la divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad infecciosa en un sujeto que comprende administrar al sujeto una molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, de tal manera que el sujeto se trata para enfermedad infecciosa.

En el tratamiento de la infección (por ejemplo, aguda y/o crónica), la administración de las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 se puede combinar con tratamientos convencionales además de o en lugar de estimular las defensas inmunitarias del anfitrión natural contra la infección. Las defensas naturales del sistema inmunitario contra la infección incluyen, pero no se limitan a, inflamación, fiebre, defensa del anfitrión mediada por anticuerpos, defensa del anfitrión mediada por linfocitos T, que incluye la secreción de linfocinas y las células T citotóxicas (especialmente durante la infección vírica), lisis mediada por el complemento y opsonización (fagocitosis facilitada) y fagocitosis. La capacidad de las moléculas de anticuerpos anti-PD-1 para reactivar las células T disfuncionales sería útil para tratar infecciones crónicas, en particular aquellas en las que la inmunidad mediada por células es importante para una recuperación completa.

De manera similar a su aplicación en tumores, como se discutió anteriormente, el bloqueo de PD-1 mediado por anticuerpos se puede utilizar solo o como adyuvante, en combinación con vacunas, para estimular la respuesta inmunitaria a patógenos, toxinas y antígenos propios. Ejemplos de patógenos para los cuales este enfoque terapéutico puede ser particularmente útil, incluyen patógenos para los que actualmente no existe una vacuna efectiva, o patógenos para los cuales las vacunas convencionales son menos efectivas por completo. Estos incluyen, pero no se limitan a, VIH, hepatitis (A, B y C), influenza, herpes, giardia, malaria, leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa. El bloqueo de PD-1 es particularmente útil contra infecciones establecidas por agentes como el VIH que presentan antígenos alterados en el curso de las infecciones. Estos nuevos epítomos se reconocen como extraños en el momento de la administración de PD-1 antihumano, lo que provoca una fuerte respuesta de células T que no es amortiguada por señales negativas a través de PD-1.

Virus

Para las infecciones resultantes de causas víricas, las moléculas de anticuerpos anti-PD-1 de la invención se pueden combinar mediante la aplicación simultánea, previa o posterior a la aplicación de terapias estándar para el tratamiento de infecciones víricas. Dichas terapias estándar varían según el tipo de virus, aunque en casi todos los casos, la administración de suero humano que contiene anticuerpos (por ejemplo, IgA, IgG) específicos para el virus puede ser efectiva.

Algunos ejemplos de virus patógenos que provocan infecciones que se pueden tratar con métodos incluyen VIH, hepatitis (A, B o C), virus del herpes (por ejemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II y CMV, virus de Epstein Barr), adenovirus, virus de la influenza, flavivirus, ecovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus sincitial respiratorio, papeas, rotavirus, sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco, poliovirus, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral.

En una realización, la infección es una infección de influenza. La infección por influenza puede causar fiebre, tos, mialgia, dolor de cabeza y malestar, que a menudo ocurren en epidemias estacionales. La influenza también está asociada con una serie de trastornos postinfecciosos, tales como encefalitis, miopericarditis, síndrome de Goodpasture y síndrome de Reye. La infección por influenza también suprime las defensas antibacterianas pulmonares normales, de modo que la recuperación de la influenza por parte del paciente tiene un mayor riesgo de desarrollar neumonía bacteriana. Las proteínas de la superficie vírica de la influenza muestran una marcada variación antigénica, resultante de la mutación y recombinación. Por lo tanto, los linfocitos T citolíticos son el vehículo principal del anfitrión para la eliminación del virus después de la infección. La influenza se clasifica en tres tipos principales: A, B y C. La influenza A es única porque infecta tanto a los humanos como a muchos otros animales (por ejemplo, cerdos, caballos, aves y focas) y es la principal causa de influenza pandémica. Adicionalmente, cuando una célula está infectada por dos cepas diferentes de influenza A, los genomas de ARN segmentados de dos tipos de virus originales se mezclan durante la replicación para crear un replicante híbrido, lo que da como resultado nuevas cepas epidémicas. La influenza B no se replica en animales y, por lo tanto, tiene menos variación genética y la influenza C tiene un solo serotipo.

La mayoría de las terapias convencionales son paliativas de los síntomas que resultan de la infección, mientras que la respuesta inmunitaria del anfitrión realmente elimina la enfermedad. Sin embargo, ciertas cepas (por ejemplo, la influenza A) pueden provocar enfermedades más graves y la muerte. La influenza A se puede tratar tanto clínica como profilácticamente mediante la administración de los inhibidores de aminos cíclicas amantadina y rimantadina, que inhiben la replicación vírica. Sin embargo, la utilidad clínica de estos fármacos es limitada debido a la incidencia relativamente alta de reacciones adversas, su estrecho espectro antivírico (solo influenza A) y la propensión del virus a volverse resistente. La administración de anticuerpos IgG en suero a las principales proteínas de la superficie de la influenza, hemaglutinina y neuraminidasa puede prevenir la infección pulmonar, mientras que la IgA de la mucosa es necesaria para prevenir la infección del tracto respiratorio superior y la tráquea. El tratamiento actual más efectivo para la influenza es la vacunación con la administración de virus inactivados con formalina o β -propiolactona.

En otra realización, la infección es una infección por hepatitis, por ejemplo, una infección por hepatitis B o C.

El virus de la hepatitis B (HB-V) es el patógeno transmitido por la sangre más infeccioso conocido. Es una causa importante de hepatitis aguda y crónica y carcinoma hepático, así como de infección crónica de por vida. Después de la infección, el virus se replica en los hepatocitos, que también eliminan el antígeno de superficie HBsAg. La detección de niveles excesivos de HBsAg en suero se utiliza como método estándar para diagnosticar una infección por hepatitis B. Una infección aguda se puede resolver o se puede convertir en una infección crónica persistente. Los tratamientos actuales para el HBV crónico incluyen el interferón α , que aumenta la expresión del antígeno leucocitario humano de clase I (HLA) sobre la superficie de los hepatocitos, lo que facilita su reconocimiento por los linfocitos T citotóxicos. Adicionalmente, los análogos de nucleósidos ganciclovir, famciclovir y lamivudina también han mostrado cierta eficacia en el tratamiento de la infección por HBV en ensayos clínicos. Los tratamientos adicionales para el HBV incluyen α -interferón pegilado, adenfovir, entecavir y telbivudina. Mientras que la inmunidad pasiva se puede conferir a través de la administración parental de anticuerpos séricos anti-HBsAg, la vacunación con HBsAg inactivado o recombinante también confiere resistencia a la infección. Las moléculas de anticuerpos anti-PD-1 se pueden combinar con tratamientos convencionales para infecciones de hepatitis B para ventaja terapéutica.

La infección por el virus de la hepatitis C (HC-V) puede llevar a una forma crónica de hepatitis, lo que resulta en cirrosis. Si bien los síntomas son similares a las infecciones resultantes de la hepatitis B, en contraste con la HB-V, los anfitriones infectados pueden ser asintomáticos durante 10 a 20 años. La molécula de anticuerpo anti-PD-1 se puede administrar en monoterapia o combinar con el estándar de cuidado para la infección por hepatitis C. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se puede administrar con uno o más de Sovaldi (sofosbuvir) Olysio (simeprevir), más ribavirina o interferón pegilado. Aunque los regímenes que incluyen Incivek (telaprevir) o Victrelis (boceprevir) más ribavirina e interferón pegilado también están aprobados, se asocian con un aumento de los efectos secundarios y una mayor duración del tratamiento y, por lo tanto, no se consideran regímenes preferidos.

El tratamiento convencional para la infección por HC-V incluye la administración de una combinación de interferón α y ribavirina. Una terapia potencial prometedora para la infección por HC-V es el inhibidor de la proteasa telaprevir (VX-960). Los tratamientos adicionales incluyen: anticuerpo anti-PD-1 (MDX-1106, Medarex), bavituximab (un anticuerpo que se une a fosfatidilserina fosfolípida aniónica en una forma dependiente de glucoproteína I B2, Peregrine Pharmaceuticals), anticuerpo(s) E2 de proteína de cubierta vírica anto-HPV (por ejemplo, ATL 6865-Ab68 + Ab65, XTL Pharmaceuticals) y Civacir® (inmunoglobulina humana policlonal anti-VHC). Los anticuerpos anti-PD-L1 de la divulgación se pueden combinar con uno o más de estos tratamientos para las infecciones de hepatitis C para ventaja terapéutica. Los inhibidores de proteasa, polimerasa y NS5A que se pueden utilizar en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 para tratar específicamente la infección por Hepatitis C incluyen aquellos descritos en el documento US 2013/0045202.

En otra realización, la infección es un virus del sarampión. Después de una incubación de 9 a 11 días, los anfitriones infectados con el virus del sarampión desarrollan fiebre, tos, coriza y conjuntivitis. En 1-2 días, se desarrolla una erupción eritematosa maculopapular, que se extiende rápidamente por todo el cuerpo. Debido a que la infección también suprime la inmunidad celular, el anfitrión tiene un mayor riesgo de desarrollar superinfecciones bacterianas,

que incluyen otitis media, neumonía y encefalomiелitis postinfecciosa. La infección aguda se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas, especialmente en adolescentes desnutridos.

5 El tratamiento para el sarampión incluye la administración pasiva de IgG humana combinada, que puede prevenir la infección en sujetos no inmunitarios, incluso si se administra hasta una semana después de la exposición. Sin embargo, la inmunización previa con virus vivos atenuados es el tratamiento más efectivo y previene la enfermedad en más del 95% de aquellos inmunizados. Como hay un serotipo de este virus, una sola inmunización o infección normalmente resulta en la protección de la vida contra una infección posterior.

10 En una pequeña proporción de anfitriones infectados, el sarampión puede convertirse en SSPE, que es un trastorno neurológico progresivo crónico que resulta de una infección persistente del sistema nervioso central. El SSPE es provocado por variantes clonales del virus del sarampión con defectos que interfieren en la ensamblaje y la brotación del virión. Para estos pacientes, sería deseable la reactivación de las células T con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 con el fin de facilitar la eliminación vírica.

15 En otra realización, la infección es el VIH. El VIH ataca a las células CD4+, que incluyen linfocitos T, los macrófagos de monocitos, las células dendríticas foliculares y las células de Langerhan, y se agotan las células auxiliares/inductoras de CD4+. Como resultado, el anfitrión adquiere un grave defecto en la inmunidad mediada por células. La infección con VIH produce SIDA en por lo menos el 50% de las personas, y se transmite por contacto sexual, administración de sangre o productos sanguíneos infectados, inseminación artificial con semen infectado, exposición a agujas o jeringas que contienen sangre y transmisión de una madre infectada al infante durante el parto.

20 Un anfitrión infectado con VIH puede ser asintomático o puede desarrollar una enfermedad aguda similar a la mononucleosis: fiebre, dolor de cabeza, dolor de garganta, malestar y erupción. Los síntomas pueden progresar a una disfunción inmunitaria progresiva, que incluye fiebre persistente, sudores nocturnos, pérdida de peso, diarrea inexplicable, eccema, psoriasis, dermatitis seborreica, herpes zoster, candidiasis oral y leucoplasia capilar oral. Las infecciones oportunistas por una gran cantidad de parásitos son comunes en pacientes cuyas infecciones se convierten en SIDA.

25 Los tratamientos para el VIH incluyen terapias antivíricas que incluyen análogos de nucleósidos, zidovudina (AST) solos o en combinación con didanosina o zalcitabina, didesoxinosina, didesoxicidina, lamivudina, estavudina; inhibidores de la transcripción inversa, tal como delavirdina, nevirapina, lovirida, e inhibidores de la proteínasa, tal como saquinavir, ritonavir, indinavir y nelfinavir. Las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 se pueden combinar con tratamientos convencionales para infecciones por VIH para ventaja terapéutica.

30 En otra realización, la infección es un citomegalovirus (CMV). La infección por CMV a menudo se asocia con una infección persistente, latente y recurrente. El CMV infecta y permanece latente en monocitos y células progenitoras de granulocitos y monocitos. Los síntomas clínicos del CMV incluyen síntomas similares a la mononucleosis (es decir, fiebre, glándulas inflamadas, malestar general) y una tendencia a desarrollar erupciones cutáneas alérgicas a los antibióticos. El virus se contagia por contacto directo. El virus se elimina en la orina, la saliva, el semen y, en menor medida, en otros fluidos corporales. La transmisión también puede ocurrir de una madre infectada a su feto o recién nacido y por transfusión de sangre y trasplantes de órganos. La infección por CMV produce un deterioro general de la inmunidad celular, caracterizada por respuestas blastogénicas deterioradas a mitógenos no específicos y antígenos CMV específicos, disminución de la capacidad citotóxica y aumento del número de linfocitos CD8 de linfocitos CD4⁺.

35 Los tratamientos para la infección por CMV incluyen los antivíricos ganciclovir, foscarnet y cidovir, pero estos fármacos normalmente solo se recetan en pacientes inmunocomprometidos. Las moléculas de anticuerpos anti-PD-1 se pueden combinar con tratamientos convencionales para las infecciones por citomegalovirus para ventaja terapéutica.

40 En otra realización, la infección es el virus de Epstein-Barr (VEB). El VEB puede establecer infecciones persistentes y latentes y principalmente ataca a las células B. La infección por VEB resulta en el estado clínico de la mononucleosis infecciosa, que incluye fiebre, dolor de garganta, a menudo con exudado, linfadenopatía generalizada y esplenomegalia. La hepatitis también está presente, que se puede convertir en ictericia.

45 Si bien los tratamientos típicos para las infecciones por VEB son paliativos de síntomas, el VEB se asocia con el desarrollo de ciertos cánceres, tales como el linfoma de Burkitt y el cáncer de nasofaringe. Por lo tanto, la eliminación de la infección vírica antes del resultado de estas complicaciones sería de gran beneficio. Las moléculas de anticuerpos anti-PD-1 se pueden combinar con tratamientos convencionales para las infecciones por el virus de Epstein-Barr para ventaja terapéutica.

50 En otra realización, la infección es el virus del herpes simple (VHS). El HSV se transmite por contacto directo con un anfitrión infectado. Una infección directa puede ser asintomática, pero normalmente produce ampollas que contienen partículas infecciosas. La enfermedad se manifiesta como ciclos de períodos activos de la enfermedad, en los cuales las lesiones aparecen y desaparecen a medida que el virus infecta latentemente el ganglio nervioso para los brotes

55

subsiguientes. Las lesiones pueden estar en la cara, genitales, ojos y/o manos. En algunos casos, una infección también puede provocar encefalitis.

5 Los tratamientos para las infecciones por herpes están dirigidos principalmente a resolver los brotes sintomáticos e incluyen medicamentos antivíricos sistémicos como: aciclovir (por ejemplo, Zovirax®), valaciclovir, famciclovir, penciclovir y medicamentos tópicos tales como docosanol (Abreva®), tromantadina y zilatin. La eliminación de las infecciones latentes de herpes sería de gran beneficio clínico. Las moléculas de anticuerpos anti-PD-1 se pueden combinar con tratamientos convencionales para las infecciones por el virus del herpes para ventaja terapéutica.

10 En otra realización, la infección es virus linfotrófico T humano (HTLV-1, HTLV-2). El HTLV se transmite por contacto sexual, amamantamiento o exposición a sangre contaminada. El virus activa un subconjunto de células T_H llamadas células Th1, lo que resulta en su sobreproliferación y sobreproducción de citoquinas relacionadas con Th1 (por ejemplo, IFN-γ y TNF-α). Esto a su vez da como resultado una supresión de los linfocitos Th2 y la reducción de la producción de citoquinas Th2 (por ejemplo, IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13), que PROVOCAN una reducción en la capacidad de un anfitrión infectado para montar una respuesta inmunitaria a organismos invasores que requieren una respuesta dependiente de Th2 para la eliminación (por ejemplo, infecciones parasitarias, producción de anticuerpos mucosos y humorales).

15 Las infecciones por HTLV provocan infecciones oportunistas que producen bronquiectasias, dermatitis y superinfecciones con *Staphylococcus* spp. y *Strongyloides* spp. resultando en muerte por sepsis polimicrobiana. La infección por HTLV también puede conducir directamente a la leucemia/linfoma de células T adultas y a la enfermedad de la neurona motora superior desmielinizante progresiva conocida como HAM/TSP. La eliminación de las infecciones latentes por HTLV sería de gran beneficio clínico. Las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 se pueden combinar con tratamientos convencionales para infecciones por HTLV para ventaja terapéutica.

20 En otra realización, la infección es el virus del papiloma humano (HPV). El HPV afecta principalmente a los queratinocitos y se presenta en dos formas: cutánea y genital. Se considera que la transmisión se produce a través del contacto directo y/o la actividad sexual. Tanto la infección cutánea como la genital del HPV pueden provocar verrugas, infecciones latentes y, a veces, infecciones recurrentes, que están controladas por la inmunidad del anfitrión que controla los síntomas y bloquea la aparición de verrugas, pero deja al anfitrión capaz de transmitir la infección a otros.

25 La infección por HPV también puede provocar ciertos tipos de cáncer, tal como el cáncer cervical, anal, vulvar, de pene y orofarínico. No hay curas conocidas para la infección por HPV, pero el tratamiento actual es la aplicación tópica de imiquimod, que estimula el sistema inmunitario para atacar el área afectada. La eliminación de las infecciones latentes por HPV sería de gran beneficio clínico. Los anticuerpos anti-PD-L1 de la divulgación se pueden combinar con tratamientos convencionales para infecciones por HPV para ventaja terapéutica.

Infecciones bacterianas

35 Algunos ejemplos de bacterias patógenas que causan infecciones tratables por los métodos de la invención incluyen sífilis, clamidia, bacterias rickettsiales, micobacterias, estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos, y conococi, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, difteria, salmonella, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, plaga, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme. Las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 se pueden utilizar en combinación con las modalidades de tratamiento existentes para las infecciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, los tratamientos para sífilis incluyen penicilina (por ejemplo, Penicilina G.), tetraciclina, doxiciclina, ceftriaxona y azitromicina.

40 La enfermedad de Lyme, provocada por *Borrelia burgdorferi*, se transmite a los humanos a través de las picaduras de garrapatas. La enfermedad se manifiesta inicialmente como una erupción localizada, seguida de síntomas similares a los de la gripe que incluyen malestar general, fiebre, dolor de cabeza, rigidez en el cuello y artralgias. Las manifestaciones tardías pueden incluir artritis migratoria y poliarticular, compromiso neurológico y cardíaco con parálisis de nervios craneales y radiculopatía, miocarditis y arritmias. Algunos casos de enfermedad de Lyme se vuelven persistentes, lo que resulta en un daño irreversible análogo a la sífilis terciaria. La terapia actual para la enfermedad de Lyme incluye principalmente la administración de antibióticos. Las cepas resistentes a los antibióticos se pueden tratar con hidroxicloroquina o metotrexato. Los pacientes resistentes a antibióticos con dolor neuropático se pueden tratar con gabapentina. La minociclina puede ser útil en la enfermedad de Lyme

45

50 tardía/crónica con manifestaciones neurológicas u otras manifestaciones inflamatorias.

Otras formas de borreliosis, tales como aquellas resultantes de *B. recurrentis*, *B. hermsii*, *B. turicatae*, *B. parikeri*, *B. hispanica*, *B. duttonii* y *B. persica*, así como la leptospirosis (por ejemplo, *L. interrogans*), normalmente, se resuelven espontáneamente a menos que los títulos de sangre alcancen concentraciones para causar obstrucción intrahepática.

55 Hongos y parásitos

Algunos ejemplos de hongos patógenos que provocan infecciones tratables por los métodos de la invención incluyen *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, etc.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, etc.),

Genus Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum.

Algunos ejemplos de parásitos patógenos que provocan infecciones tratables por los métodos descritos en este documento incluyen Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleriafowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi, y Nippostrongylus brasiliensis.

Terapias de combinación adicionales

Se proporcionan combinaciones de moléculas de anticuerpo de PD-1 con uno o más segundos agentes terapéuticos en este documento. Muchas de las combinaciones en esta sección son útiles en tratar cáncer, pero también se describen otras indicaciones. Esta sección se enfoca en combinaciones de moléculas de anticuerpo anti-PD-1, opcionalmente en combinación con uno o más inmunomoduladores (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, o una molécula de anticuerpo anti-PD-L1), con uno o más de los agentes descritos en la Tabla 7. En las combinaciones en este documento adelante, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 incluye:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 de la SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 5, y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 13, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 14, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 33 de acuerdo con Chothia,

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 seleccionada de SEQ ID NO: 1; una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 10, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 11, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 32 de acuerdo con Kabat;

(c) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 de la SEQ ID NO: 224, una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 5, y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 13, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 14, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 33 de acuerdo con Chothia; o

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 de la SEQ ID NO: 224; una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 10, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 11, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 32 de acuerdo con Kabat.

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de acuerdo con la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de PKC, Sotrastaurina (Compuesto A1), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2005/039549, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de PKC es Sotrastaurina (Compuesto A1) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2005/039549. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con Sotrastaurina (Compuesto A1), o un compuesto como se describe en la Publicación PCT No. WO 2005/039549, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un melanoma, un linfoma no Hodgkin, una enfermedad intestinal inflamatoria, rechazo de trasplante, un trastorno oftálmico, o psoriasis.

En ciertas realizaciones, Sotrastaurina (Compuesto A1) se administra a una dosis de aproximadamente 20 a 600 mg, por ejemplo, aproximadamente 200 a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 100 mg a 400 mg, aproximadamente 150 mg a 350 mg, o aproximadamente 200 mg a 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, o 600 mg. El horario de dosificación puede variar desde, por ejemplo, cada dos días a diario, dos veces o tres veces un día.

En una realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de BCR-ABL, TASIGNA (Compuesto A2), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2004/005281, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de BCR-ABL es TASIGNA, o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2004/005281. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con TASIGNA (Compuesto A2), o un compuesto como se describe en la Publicación PCT No. WO 2004/005281, para tratar un trastorno tal como una leucemia linfocítica, enfermedad de Parkinson, un cáncer neurológico, un melanoma, un cáncer digestivo/gastrointestinal, un cáncer colorrectal, una leucemia mieloide, un cáncer de cabeza y cuello, o hipertensión pulmonar.

En una realización, el inhibidor de BCR-ABL o TASIGNA se administra a una dosis de aproximadamente 300 mg (por ejemplo, dos veces al día, por ejemplo, para Ph+ CML-CP recién diagnosticado), o aproximadamente 400 mg, por ejemplo, dos veces al día, por ejemplo, para Ph+ CML-CP y CML-AP) resistente o intolerante. El inhibidor de BCR-ABL o un compuesto A2 se administra a una dosis de aproximadamente 300-400 mg.

5 En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de HSP90, tal como 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(4-(morfolinometil)fenil)isoxazol-3-carboxamida (Compuesto A3), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/060937 o WO 2004/072051, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de HSP90 es 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(4-(morfolinometil)fenil)isoxazol-3-carboxamida (Compuesto A3), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/060937 o WO 2004/072051. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(4-(morfolinometil)fenil)isoxazol-3-carboxamida (Compuesto A3), o un compuesto como se describe en la Publicación PCT No. WO 2010/060937 o WO 2004/072051, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un mieloma múltiple, un cáncer de pulmón de células no microcíticas, un linfoma, un cáncer gástrico, un cáncer de mama, un cáncer digestivo/gastrointestinal, un cáncer pancreático, un cáncer colorrectal, un tumor sólido, o un trastorno hematopoyético.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de PI3K y/o mTOR, Dactolisib (Compuesto A4) o 8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (Compuesto A41), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2006/122806, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de PI3K y/o mTOR es Dactolisib (Compuesto A4), 8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (Compuesto A41), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2006/122806. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con Dactolisib (Compuesto A4), 8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (Compuesto A41), o un compuesto descrito en la Publicación PCT No. WO 2006/122806, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un cáncer de próstata, una leucemia (por ejemplo, leucemia linfocítica), un cáncer de mama, un cáncer de cerebro, un cáncer de vejiga, un cáncer pancreático, un cáncer renal, un tumor sólido, o un cáncer de hígado.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de FGFR, 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-1-metilurea (Compuesto A5) o un compuesto divulgado en la Patente de Estados Unidos 8,552,002, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de FGFR es 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-1-metilurea (Compuesto A5) o un compuesto divulgado en la Patente de Estados Unidos 8,552,002. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con el Compuesto A5, o un compuesto como se describe en el documento US 8,552,002, para tratar un trastorno tal como un cáncer digestivo/gastrointestinal, un cáncer hematológico, o un tumor sólido.

40 En una realización, el inhibidor de FGFR o 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-1-metilurea (Compuesto A5) se administra a una dosis de aproximadamente 100-125 mg (por ejemplo, por día), por ejemplo, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 125 mg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de PI3K, Buparlisib (Compuesto A6), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/084786, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de PI3K es Buparlisib (Compuesto A6) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/084786. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con Buparlisib (Compuesto A6), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/084786, para tratar un trastorno tal como, un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón de células no microcíticas, un cáncer endocrino, una leucemia, un cáncer de ovario, un melanoma, un cáncer de vejiga, un cáncer de mama, un cáncer del sistema reproductor femenino, un cáncer digestivo/gastrointestinal, un cáncer colorrectal, un glioblastoma multiforme, un tumor sólido, un linfoma no Hodgkin, un trastorno hematopoyético, o un cáncer de cabeza y cuello.

En una realización, el inhibidor de PI3K o Buparlisib (Compuesto A6) se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg (por ejemplo, por día).

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de FGFR, 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (Compuesto A7) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2009/141386 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de FGFR es 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)-

1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (Compuesto A7) o un compuesto divulgado en una Publicación PCT No. WO 2009/141386. En una realización, el inhibidor de FGFR es 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (Compuesto A7). En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (Compuesto A7), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2009/141386, para tratar un trastorno tal como un cáncer caracterizado por angiogénesis.

En una realización, el inhibidor de FGFR o 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (Compuesto A7) se administra a una dosis de por ejemplo, desde aproximadamente 3 mg hasta aproximadamente 5 g, más preferiblemente desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1.5 g por persona por día, opcionalmente dividido en 1 a 3 dosis únicas que pueden, por ejemplo, ser del mismo tamaño.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de PI3K, (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidina-1,2-dicarboxamida (Compuesto A8) o un compuesto divulgado Publicación PCT No. WO 2010/029082 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de PI3K es (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidina-1,2-dicarboxamida (Compuesto A8) o un compuesto divulgado Publicación PCT No. WO 2010/029082. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidina-1,2-dicarboxamida (Compuesto A8), o un compuesto divulgado Publicación PCT No. WO 2010/029082, para tratar un trastorno tal como un cáncer gástrico, un cáncer de mama, un cáncer pancreático, un cáncer digestivo/gastrointestinal, un tumor sólido, y un cáncer de cabeza y cuello.

En una realización, el inhibidor de PI3K o (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidina-1,2-dicarboxamida (Compuesto A8) se administra a una dosis de aproximadamente 150-300, 200-300, 200-400, o 300-400 mg (por ejemplo, por día), por ejemplo, aproximadamente 200, 300, o 400 mg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de citocromo P450 (por ejemplo, un inhibidor de CYP17) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/149755, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de citocromo P450 (por ejemplo, el inhibidor de CYP17) es un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/149755. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/149755, para tratar cáncer de próstata.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de HDM2, (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-(metil(((1r,4S)-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)metil)amino)fenil)-1,2-dihidroisoquinolin-3(4H)-ona (Compuesto A10) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2011/076786 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento). En una realización, el inhibidor de HDM2 es (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-(metil(((1r,4S)-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)metil)amino)fenil)-1,2-dihidroisoquinolin-3(4H)-ona (Compuesto A10) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2011/076786. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-(metil(((1r,4S)-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)metil)amino)fenil)-1,2-dihidroisoquinolin-3(4H)-ona (Compuesto A10), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2011/076786, para tratar un trastorno tal como un tumor sólido.

En una realización, el inhibidor de HDM2 o (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-(metil(((1r,4S)-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)metil)amino)fenil)-1,2-dihidroisoquinolin-3(4H)-ona (Compuesto A10) se administra a una dosis de aproximadamente 400 a 700 mg, por ejemplo, se administra tres veces semanalmente, 2 semanas y una semana de descanso. En algunas realizaciones, la dosis es aproximadamente 400, 500, 600, o 700 mg; aproximadamente 400-500, 500-600, o 600-700 mg, por ejemplo, administrada tres veces semanalmente.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un agente quelante de hierro, Deferasirox (también conocido como EXJADE; Compuesto A11), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 1997/049395 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el agente quelante de hierro es Deferasirox o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 1997/049395. En una realización, el agente quelante de hierro es Deferasirox (Compuesto A11). En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con Deferasirox (Compuesto A11), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 1997/049395, para tratar sobrecarga de hierro, hemocromatosis, o mielodisplasia.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de aromataza, Letrozol (también conocido como FEMARA; Compuesto A12), o un compuesto divulgado en el documento US 4,978,672 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de aromataza es

Letrozol (Compuesto A12) o un compuesto divulgado en la Patente de Estados Unidos 4,978,672. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con Letrozol (Compuesto A12), o un compuesto divulgado en la Patente de Estados Unidos 4,978,672, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un leiomiomasarcoma, un cáncer de endometrio, un cáncer de mama, un cáncer del sistema reproductor femenino, o una deficiencia hormonal.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de PI3K, por ejemplo, un inhibidor de pan-PI3K, (4S,5R)-3-(2'-amino-2-morfolino-4'-(trifluorometil)-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4-(hidroximetil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Compuesto A13) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2013/124826 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de PI3K es (4S,5R)-3-(2'-amino-2-morfolino-4'-(trifluorometil)-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4-(hidroximetil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Compuesto A13) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2013/124826. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con (4S,5R)-3-(2'-amino-2-morfolino-4'-(trifluorometil)-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4-(hidroximetil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Compuesto A13), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2013/124826, para tratar un trastorno tal como un cáncer o un tumor sólido avanzado.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de p53 y/o una interacción p53/Mdm2, (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona (Compuesto A14), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2013/111105 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de p53 y/o una interacción p53/Mdm2 es (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona (Compuesto A14) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2013/111105. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona (Compuesto A14), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2013/111105, para tratar un trastorno tal como un cáncer o un sarcoma de tejidos blandos.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de CSF-1R de tirosina quinasa, 4-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-metilpicolinamida (Compuesto A15), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2005/073224 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de CSF-1R de tirosina quinasa es 4-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-metilpicolinamida (Compuesto A15) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2005/073224. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con 4-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-metilpicolinamida (Compuesto A15) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2005/073224, para tratar un trastorno tal como cáncer.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inductor de apoptosis y/o un inhibidor de angiogénesis, tal como mesilato de Imatinib (también conocido como GLEEVEC; Compuesto A16) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO1999/003854 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado. En una realización, el inductor de apoptosis y/o un inhibidor de angiogénesis es mesilato de Imatinib (Compuesto A16) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO1999/003854. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con mesilato de Imatinib (Compuesto A16), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO1999/003854, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un mieloma múltiple, un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón de células no microcíticas, un linfoma, un cáncer gástrico, un melanoma, un cáncer de mama, un cáncer pancreático, un cáncer digestivo/gastrointestinal, un cáncer colorrectal, un glioblastoma multiforme, un cáncer de hígado, un cáncer de cabeza y cuello, asma, esclerosis múltiple, alergia, demencia de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, o artritis reumatoide.

En ciertas realizaciones, mesilato de Imatinib (Compuesto A16) se administra a una dosis de aproximadamente 100 a 1000 mg, por ejemplo, aproximadamente 200 mg a 800 mg, aproximadamente 300 mg a 700 mg, o aproximadamente 400 mg a 600 mg, por ejemplo, aproximadamente 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, o 700 mg. El horario de dosificación puede variar desde, por ejemplo, cada dos días a diario, dos veces o tres veces un día. En una realización, mesilato de Imatinib se administra a una dosis oral desde aproximadamente 100 mg a 600 mg a diario, por ejemplo, aproximadamente 100 mg, 200 mg, 260 mg, 300 mg, 400 mg, o 600 mg a diario.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de JAK, 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida (Compuesto A17), o una sal de diclorhidrato de la misma, o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/070514, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de JAK es 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida (Compuesto A17), o una sal de diclorhidrato de la misma, o un

compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/070514. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida (Compuesto A17), o una sal de diclorhidrato de la misma, o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/070514, para tratar un trastorno tal como cáncer colorrectal, leucemia mieloide, cáncer hematológico, enfermedad autoinmunitaria, linfoma no Hodgkin, o trombocitemia.

En una realización, el inhibidor de JAK o a 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida (Compuesto A17), o una sal de diclorhidrato de la misma se administra a una dosis de aproximadamente 400-600 mg (por ejemplo, por día), por ejemplo, aproximadamente 400, 500, o 600 mg, o aproximadamente 400-500 o 500-600 mg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de JAK, fosfato de Ruxolitinib (también conocido como JAKAFI; Compuesto A18) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/070514 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de JAK es Fosfato de Ruxolitinib (Compuesto A18) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/070514. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con Fosfato de Ruxolitinib (Compuesto A18), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/070514, para tratar un trastorno tal como un cáncer de próstata, una leucemia linfocítica, un linfoma, un cáncer de pulmón, una leucemia, caquexia, un cáncer de mama, un cáncer pancreático, artritis reumatoide, psoriasis, un cáncer colorrectal, una leucemia mieloide, un cáncer hematológico, una enfermedad autoinmunitaria, un linfoma no Hodgkin, o trombocitemia.

En una realización, el inhibidor de JAK o Fosfato de Ruxolitinib (Compuesto A18) se administra a una dosis de aproximadamente 15-25 mg, por ejemplo, dos veces al día. En algunas realizaciones, la dosis es aproximadamente 15, 20, o 25 mg, o aproximadamente 15-20 o 20-25 mg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de desacetilasa (DAC), Panobinostat (Compuesto A19), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2014/072493 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de DAC es Panobinostat (Compuesto A19) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2014/072493. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con Panobinostat (Compuesto A19), un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2014/072493, para tratar un trastorno tal como un carcinoma de pulmón de célula microcítica, un cáncer respiratorio/torácico, un cáncer de próstata, un mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, un cáncer óseo, un cáncer de pulmón de células no microcíticas, un cáncer endocrino, un linfoma, un cáncer neurológico, una leucemia, VIH/SIDA, un trastorno inmunitario, rechazo de trasplante, un cáncer gástrico, un melanoma, un cáncer de mama, un cáncer pancreático, un cáncer colorrectal, un glioblastoma multiforme, una leucemia mieloide, un cáncer hematológico, un cáncer renal, un linfoma no Hodgkin, un cáncer de cabeza y cuello, un trastorno hematopoyético, o un cáncer de hígado.

En una realización, el inhibidor de DAC o Panobinostat (Compuesto A19) se administra a una dosis de aproximadamente 20 mg (por ejemplo, por día).

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de uno o más de citocromo P450 (por ejemplo, 11B2), aldosterona o angiogénesis, Osilodrostat (Compuesto A20), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2007/024945 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de uno o más de citocromo P450 (por ejemplo, 11B2), aldosterona o angiogénesis es Osilodrostat (Compuesto A20) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2007/024945. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con Osilodrostat (Compuesto A20), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2007/024945, para tratar un trastorno tal como síndrome de Cushing, hipertensión, o terapia de falla cardiaca.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de IAP, (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoil) tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (Compuesto A21) o un compuesto divulgado en el documento US 8,552,003 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de IAP es (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoil) tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (Compuesto A21) o un compuesto divulgado en la Patente de Estados Unidos 8,552,003. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoil) tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (Compuesto A21), o un compuesto divulgado en la Patente de Estados Unidos 8,552,003, para tratar un trastorno tal como un mieloma múltiple, un cáncer de mama, un cáncer de ovario, un cáncer pancreático, o un trastorno hematopoyético.

En una realización, el inhibidor de IAP o (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoi)ltiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (Compuesto A21) o un compuesto divulgado en el documento US 8,552,003 se administra a una dosis de aproximadamente 1800 mg, por ejemplo, una vez a la semana.

5 En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación un inhibidor de Smoothened (SMO), fosfato de Sonidegib (Compuesto A22), (R)-2-(5-(4-(6-bencil-4,5-dimetilpiridazin-3-il)-2-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)propan-2-ol (Compuesto A25), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/131201 o WO 2010/007120 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de SMO es fosfato de Sonidegib (Compuesto A22), (R)- 2-(5-(4-(6-bencil-4,5-dimetilpiridazin-3-il)-2-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)propan-2-ol (Compuesto A25), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/131201 o WO 2010/007120. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con fosfato de Sonidegib (Compuesto A22), (R)-2-(5-(4-(6-bencil-4,5-dimetilpiridazin-3-il)-2-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)propan-2-ol (Compuesto A25), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/131201 o WO 2010/007120 para tratar un trastorno tal como un cáncer, un meduloblastoma, un carcinoma de pulmón de célula microcítica, un 15 cáncer de próstata, un carcinoma de célula basal, un cáncer pancreático, o una inflamación.

En ciertas realizaciones, fosfato de Sonidegib (Compuesto A22) se administra a una dosis de aproximadamente 20 a 500 mg, por ejemplo, aproximadamente 40 mg a 400 mg, aproximadamente 50 mg a 300 mg, o aproximadamente 100 mg a 200 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, o 300 mg. El horario de dosificación puede variar desde, por ejemplo, cada dos días a diario, dos veces o tres veces a día.

20 En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de Alk, ceritinib (también conocido como ZYKADIA; Compuesto A23) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/131201 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de Alk es ceritinib (Compuesto A23) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/131201. En una realización, una 25 molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con ceritinib (Compuesto A23), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/131201, para tratar un trastorno tal como cáncer de pulmón de células no microcíticas o tumores sólidos.

En una realización, el inhibidor de Alk o ceritinib (Compuesto A23) se administra a una dosis de aproximadamente 750 mg, por ejemplo, una vez al día.

30 En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con in inhibidor de JAK y/o CDK4/6, 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Compuesto A24), o un compuesto divulgado en la Patente de Estados Unidos 8,415,355 o Patente de Estados Unidos 8,685,980 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de JAK y/o 35 CDK4/6 es 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)- 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Compuesto A24) o un compuesto divulgado en la Patente de Estados Unidos 8,415,355 o Patente de Estados Unidos 8,685,980. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con 7-ciclopentil-N,N-dimetil- 2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Compuesto A24), o un 40 compuesto divulgado en el documento US 8,415,355 o US 8,685,980, para tratar un trastorno tal como un linfoma, un cáncer neurológico, un melanoma, un cáncer de mama, o un tumor sólido.

En una realización, el inhibidor de JAK y/o CDK4/6 o 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Compuesto A24) se administra a una dosis de aproximadamente 200-600 mg, por ejemplo, por día. En una realización, el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 200, 300, 400, 500, o 600 mg, o aproximadamente 200-300, 300-400, 400-500, o 500-600 mg.

45 En otra realización, la molécula de anticuerpo de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación un inhibidor del receptor de prolactina (PRLR), una molécula de anticuerpo monoclonal humano (Compuesto A26) como se divulga en la Patente de Estados Unidos 7,867,493), para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de PRLR es un anticuerpo monoclonal humano (Compuesto A26) divulgado en el documento US 7,867,493. En una 50 realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con molécula de anticuerpo monoclonal humano (Compuesto A26) descrito en la Patente de Estados Unidos 7,867,493 para tratar un trastorno tal como, un cáncer, un cáncer de próstata, o un cáncer de mama.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de Quinasa PIM, N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metilciclohexil)piridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolinamida (Compuesto A27) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/026124 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de Quinasa PIM es N-(4-((1R,3 S,5S)-3-amino-5-metilciclohexil)piridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolinamida (Compuesto A27) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. 55 WO 2010/026124. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con N-(4-

((1R,3S,5S)-3-amino-5-metilciclohexil)piridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)- 5-fluoropicolinamida (Compuesto A27), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/026124, para tratar un trastorno tal como un mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, una leucemia mieloide, o un linfoma no Hodgkin.

5 En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación un inhibidor de señalización Wnt, 2-(2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Compuesto A28) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/101849 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de señalización Wnt es 2-(2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Compuesto A28) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/101849. En una
10 realización, el inhibidor de señalización Wnt es 2-(2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Compuesto A28). En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con 2-(2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Compuesto A28), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/101849, para tratar un trastorno tal como un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de cabeza y cuello, un carcinoma de célula epidermoide, un cáncer de mama, un cáncer pancreático, o un
15 cáncer de colon).

En ciertas realizaciones, 2-(2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Compuesto A28) se administra a una dosis de aproximadamente 1 a 50 mg, por ejemplo, aproximadamente 2 mg a 45 mg, aproximadamente 3 mg a 40 mg, aproximadamente 5 mg a 35 mg, 5 mg a 10 mg, o aproximadamente 10 mg a 30 mg, por ejemplo, aproximadamente 2 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, o 40 mg. El horario de dosificación puede
20 variar desde por ejemplo, cada dos días a diario, dos veces o tres veces a día.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor BRAF, Encorafenib (Compuesto A29), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2011/025927 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor BRAF es Encorafenib (Compuesto A29) o un
25 compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2011/025927. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con Encorafenib (Compuesto A29), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2011/025927, para tratar un trastorno tal como un cáncer de pulmón de células no microcíticas, un melanoma, o un cáncer colorrectal.

En una realización, el inhibidor BRAF o Encorafenib (Compuesto A29) se administra a una dosis de aproximadamente 200-300, 200-400, o 300-400 mg, por ejemplo, por día. En una realización, el compuesto se
30 administra a una dosis de aproximadamente 200, aproximadamente 300 o aproximadamente 400 mg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación un inhibidor CDK4/6, 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Compuesto A30), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2011/101409 para tratar un trastorno, por ejemplo,
35 un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor CDK4/6 es 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Compuesto A30) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2011/101409. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (Compuesto A30), o un
40 compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2011/101409, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un linfoma de células del manto, un liposarcoma, un cáncer de pulmón de célula no microcítica, un melanoma, un cáncer de esófago de célula epidermoide, o un cáncer de mama.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de HER3, Compuesto A31, o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2012/022814, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de HER3 es el Compuesto A31 o un compuesto divulgado in
45 Publicaciones PCT WO 2012/022814. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con el Compuesto A31, o un compuesto divulgado in Publicaciones PCT WO 2012/022814, para tratar un trastorno tal como un cáncer gástrico, un cáncer de esófago, un cáncer de cabeza y cuello, un carcinoma de célula epidermoide, un cáncer de estómago, un cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama metastásico), o un
50 cáncer digestivo/gastrointestinal.

En algunas realizaciones, el Compuesto A31 es una molécula de anticuerpo monoclonal humano.

En una realización, el inhibidor de HER3 o Compuesto A31 se administra a una dosis de aproximadamente 3, 10, 20, o 40 mg/kg, por ejemplo, una vez a la semana (QW). En una realización, el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 3-10, 10-20, o 20-40 mg/kg.
55

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación un inhibidor de FGFR2 y/o FGFR4, Compuesto A32, o un

- compuesto divulgado en una Publicación PCT No. WO 2014/160160 (por ejemplo, una molécula de conjugado de fármaco de anticuerpo contra un FGFR2 y/o FGFR4, por ejemplo, mAb 12425), para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de FGFR2 y/o FGFR4 es el Compuesto A32 o un compuesto divulgado en una Publicación PCT No. WO 2014/160160. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con el Compuesto A32, o un compuesto como se describe en la Tabla 7, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un cáncer gástrico, un cáncer de mama, un rabdomiosarcoma, un cáncer de hígado, un cáncer suprarrenal, un cáncer de pulmón, un cáncer de esófago, un cáncer de colon, o un cáncer de endometrio.
- En algunas realizaciones, el Compuesto A32 es una molécula de conjugado de fármaco de anticuerpo contra un FGFR2 y/o FGFR4, por ejemplo, mAb 12425.
- En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación un inhibidor de M-CSF, Compuesto A33, o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2004/045532 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo o fragmento Fab contra M-CSF), para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de M-CSF es el Compuesto A33 o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2004/045532. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con el Compuesto A33, o un compuesto como se describe en la Publicación PCT No. WO 2004/045532, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un cáncer de próstata, un cáncer de mama, o sinovitis villonodular pigmentada (PVNS).
- En las realizaciones, el Compuesto A33 es una molécula de anticuerpo monoclonal contra M-CSF o un fragmento (por ejemplo, fragmento Fab) del mismo. En las realizaciones, el inhibidor de M-CSF o Compuesto A33 se administra a una dosis promedio de aproximadamente 10 mg/kg.
- En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de MEK, Binimetinib (Compuesto A34), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2003/077914 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de MEK es Binimetinib (Compuesto A34), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2003/077914. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con Binimetinib (Compuesto A34), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2003/077914, para tratar un trastorno tal como un cáncer de pulmón de células no microcíticas, un trastorno genético multisistémico, un melanoma, un cáncer de ovario, un cáncer digestivo/gastrointestinal, a artritis reumatoide, o un cáncer colorrectal.
- En una realización, el inhibidor de MEK o Binimetinib (Compuesto A34) se administra a una dosis de aproximadamente 45 mg, por ejemplo, dos veces al día.
- En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación un inhibidor de uno o más de c-KIT, liberación de histamina, Flt3 (por ejemplo, FLK2/STK1) o PKC, Midostaurina (Compuesto A35) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2003/037347 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor es Midostaurina (Compuesto A35) o compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2003/037347. En una realización, el inhibidor de uno o más de c- KIT, liberación de histamina, Flt3 (por ejemplo, FLK2/STK1) o PKC es Midostaurina. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con Midostaurina (Compuesto A35), o compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2003/037347, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un cáncer colorrectal, una leucemia mieloide, síndrome mielodisplásico, una degeneración macular relacionada con la edad, una complicación diabética, o un trastorno dermatológico.
- En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor TOR (por ejemplo, inhibidor de mTOR), Everolimus (también conocido como AFINITOR; Compuesto A36) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2014/085318 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento). En una realización, el inhibidor TOR es Everolimus (Compuesto A36) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2014/085318. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con Everolimus (Compuesto A36) para tratar un trastorno tal como una enfermedad de pulmón intersticial, un carcinoma de pulmón de célula microcítica, un cáncer respiratorio/torácico, un cáncer de próstata, un mieloma múltiple, un sarcoma, una degeneración macular relacionada con la edad, un cáncer óseo, esclerosis tuberosa, un cáncer de pulmón de células no microcíticas, un cáncer endocrino, un linfoma, un trastorno neurológico, un astrocitoma, un cáncer cervical, un cáncer neurológico, una leucemia, un trastorno inmunitarios, rechazo de trasplante, un cáncer gástrico, un melanoma, epilepsia, un cáncer de mama, o un cáncer de vejiga.
- En una realización, el inhibidor TOR o Everolimus (Compuesto A36) administrado a una dosis de aproximadamente 2.5-20 mg/día. En una realización, el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 2.5, 5, 10, o 20 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 2.5-5, 5-10, o 10-20 mg/día.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación un inhibidor de uno o más de VEGFR-2, PDGFRbeta, KIT o quinasa Raf C, 1-metil-5-((2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-il)oxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (Compuesto A37) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/030377 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de uno o más de VEGFR-2, PDGFRbeta, KIT o quinasa Raf C es 1-metil-5-((2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-il)oxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (Compuesto A37) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/030377. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con 1-metil-5-((2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-il)oxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (Compuesto A37), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/030377, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un melanoma, o un tumor sólido.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación un agonista de somatostatina y/o inhibidor de la liberación de hormona del crecimiento, diaspartato de Pasireotida (también conocido como SIGNIFOR; Compuesto A38) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2002/010192 o Patente de Estados Unidos No. 7,473,761 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el agonista de somatostatina y/o inhibidor de la liberación de hormona del crecimiento es diaspartato de Pasireotida (Compuesto A38) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2002/010192 o Patente de Estados Unidos No. 7,473,761. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con diaspartato de Pasireotida (Compuesto A38), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2002/010192 o Patente de Estados Unidos No. 7,473,761, para tratar un trastorno tal como un cáncer de próstata, un cáncer endocrino, un cáncer neurológico, un cáncer de piel (por ejemplo, un melanoma), un cáncer pancreático, un cáncer de hígado, síndrome de Cushing, un trastorno gastrointestinal, acromegalia, un trastorno del hígado y trastorno del tracto biliar, o cirrosis hepática.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación un modulador de transducción de señal y/o inhibidor de angiogénesis, Dovitinib (Compuesto A39) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2009/115562 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el modulador de transducción de señal y/o inhibidor de angiogénesis es Dovitinib (Compuesto A39) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2009/115562. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con Dovitinib (Compuesto A39), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2009/115562, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un cáncer respiratorio/torácico, un mieloma múltiple, un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón de células no microcíticas, un cáncer endocrino, o un trastorno genético neurológico.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de EGFR, (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Compuesto A40) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2013/184757 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de EGFR es (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Compuesto A40) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2013/184757. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Compuesto A40), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2013/184757, para tratar un trastorno tal como un cáncer, por ejemplo, un tumor sólido.

En una realización, el inhibidor de EGFR o (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Compuesto A40) se administra a una dosis de 150-250 mg, por ejemplo, por día. En una realización, el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 150, 200, o 250 mg, o aproximadamente 150-200 o 200-250 mg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación un inhibidor de Alk, N⁶-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N⁴-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina (Compuesto A42) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2008/073687 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de Alk es N⁶-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N⁴-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina (Compuesto A42) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2008/073687. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con N⁶-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N⁴-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina (Compuesto A42), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2008/073687, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), un carcinoma de pulmón de célula no microcítica (NSCLC), o un neuroblastoma.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación un inhibidor de IGF-1R, 3-(4-(4-((5-cloro-4-((5-metil-1H-pirazol-

3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)tietano 1,1-dióxido (Compuesto A43), 5-cloro- N²-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Compuesto A44), o 5-cloro-N²-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-fluoro-5-metilfenil)-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Compuesto A45) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/002655 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado. En una realización, el inhibidor de IGF-1R es 3-(4-(4-((5-cloro-4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)tietano 1,1-dióxido (Compuesto A43), 5-cloro-N²-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Compuesto A44), 5-cloro-N²-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-fluoro-5-metilfenil)-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Compuesto A45), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/002655. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con 3-(4-(4-((5-cloro-4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)tietano 1,1-dióxido (Compuesto A43), 5-cloro-N²-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Compuesto A44), 5-cloro-N²-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-fluoro-5-metilfenil)-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina (Compuesto A45), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/002655, para tratar un trastorno tal como un cáncer o un sarcoma.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación un inhibidor de P-Glicoproteína 1, Valspodar (también conocido como AMDRAY; Compuesto A46) o un compuesto divulgado en el documento EP 296122 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de P-Glicoproteína 1 es Valspodar (Compuesto A46) o un compuesto divulgado en el documento EP 296122. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con Valspodar (Compuesto A46), o un compuesto divulgado en el documento EP 296122, para tratar un trastorno tal como un cáncer o un tumor resistente a fármaco.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación uno o más de un inhibidor de VEGFR, succinato de Vatalanib (Compuesto A47) o un compuesto divulgado en el documento EP 296122 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de VEGFR es succinato de Vatalanib (Compuesto A47) o un compuesto divulgado en el documento EP 296122. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con succinato de Vatalanib (Compuesto A47), o un compuesto divulgado en el documento EP 296122, para tratar cáncer.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de IDH o un compuesto divulgado en el documento WO2014/141104 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de IDH es un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2014/141104. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con un compuesto divulgado en el documento WO2014/141104 para tratar un trastorno tal como un cáncer.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de BCL-ABL o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641, o WO2013/171642 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de BCL-ABL es un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641, o WO2013/171642. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641, o WO2013/171642 para tratar un trastorno tal como un cáncer.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor de c-RAF o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2014/151616 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor de c-RAF es el Compuesto A50 o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2014/151616. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2014/151616 para tratar un trastorno tal como un cáncer.

En otra realización, la molécula de anticuerpo de anti-PD-1 de la invención, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se utiliza en combinación con un inhibidor competitivo de ERK1/2 ATP o un compuesto divulgado en la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2014/062913 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno divulgado en este documento. En una realización, el inhibidor competitivo de ERK1/2 ATP es un compuesto divulgado en la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2014/062913. En una realización, una molécula de anticuerpo PD-1 se utiliza en combinación con el Compuesto A51 o un compuesto divulgado en la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2014/062913 para tratar un trastorno tal como un cáncer.

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo PD-1 de la invención se administra en combinación con uno o más agentes seleccionados de, Compuesto A8, Compuesto A17, Compuesto A23, Compuesto A24, Compuesto A27, Compuesto A29, y Compuesto A33.

En algunas realizaciones, una molécula de anticuerpo PD-1 de la invención se administra en combinación con un agente contra el cáncer que tiene una actividad conocida en un ensayo de célula inmunitaria, por ejemplo, en uno o más de un ensayo de huMLR, un ensayo de proliferación de células T, y un ensayo de proliferación de células B. Ensayos de ejemplo se describen a continuación. Con base en el ensayo, una IC₅₀ se puede calcular para cada prueba. En las realizaciones, el agente contra el cáncer tiene una IC₅₀ de, por ejemplo, 0-1 µM, 1-4 µM, o mayor de 4 µM, por ejemplo, 4-10 µM o 4-20 µM. En las realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de uno o más de: Compuesto A9, Compuesto A16, Compuesto A17, Compuesto A21, Compuesto A22, Compuesto A25, Compuesto A28, Compuesto A48, y Compuesto 49.

En algunas realizaciones, el Compuesto A28 (o un compuesto se refiere un compuesto A28) se administra a una dosis de aproximadamente 5-10 o 10-30 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A22 (o compuesto se refiere un compuesto A22) se administra a una dosis de aproximadamente 200 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A17 (o compuesto se refiere un compuesto A17) se administra a una dosis de aproximadamente 400-600 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A16 (o compuesto se refiere un compuesto A16) se administra a una dosis de aproximadamente 400-600 mg PO qDay. En algunas realizaciones, el Compuesto A29 (o compuesto se refiere un compuesto A29) se administra a una dosis de aproximadamente 200-400 o 300-400 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A24 (o compuesto se refiere un compuesto A24) se administra a una dosis de aproximadamente 200-600 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A23 (ceritinib) (o compuesto se refiere a ceritinib) se administra a una dosis de aproximadamente 750 mg una vez al día. En algunas realizaciones, el Compuesto A8 (o compuesto se refiere un compuesto A8) se administra a una dosis de aproximadamente 200-400 o 300-400 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A5 (o compuesto se refiere un compuesto A5) se administra a una dosis de aproximadamente 100-125 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A6 (o compuesto se refiere un compuesto A6) se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A1 (o compuesto se refiere un compuesto A1) se administra a una dosis de aproximadamente 200-300 o 200-600 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A40 (o compuesto se refiere un compuesto A40) se administra a una dosis de aproximadamente 150-250 mg. En las realizaciones, el Compuesto A10 (o compuesto se refiere un compuesto A10) se administra a una dosis de aproximadamente 400 a 700 mg, por ejemplo, administrado tres veces semanalmente, 2 semanas y una semana de descanso. En las realizaciones, el inhibidor de BCR-ABL se administra a una dosis de aproximadamente 20 mg bid-80 mg bid.

A continuación, se proporcionan ensayos huMLR y ensayos de proliferación de células B o T de ejemplo.

Reacción de linfocitos mixtos humanos

La Reacción de linfocitos mixtos (MLR) es un ensayo funcional que mide la respuesta proliferativa de los linfocitos de un individuo (el respondedor) a los linfocitos de otro individuo (el estimulador). Para realizar una MLR alogénica, se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de tres donantes a partir de capas leucocitarias de tipo HLA desconocido (Kantonspital Blutspendezentrum de Berna y Aarau, Suiza). Las células se prepararon a 2.10⁵ en 0.2 mL de medio de cultivo que contenía RPMI 1640 GlutaMAX™ con suero de ternero fetal (FCS) al 10%, 100 U de penicilina/100 µg de estreptomina, 50 µM de 2-Mercaptoetanol. Las reacciones de dos vías individuales se establecieron mezclando PBMC de dos donantes diferentes en una relación de 1:1 y los cocultivos se realizaron por triplicado en placas de cultivo de tejidos de 96 pozos de fondo plano durante 6 días a 37°C, CO₂ al 5%, en presencia o no de un rango de concentración de 8 puntos de los compuestos de prueba. Las células se pulsaron con 3H-TdR (1 µCi/0.2 mL) durante las últimas 16 h de cultivo y se utilizó la radioactividad incorporada como una medida de la proliferación celular. La concentración que inhibió el 50% de la respuesta máxima de huMLR (IC₅₀) se calculó para cada compuesto. Se utilizó ciclosporina como control positivo de la inhibición de huMLR.

Ensayo de proliferación de células B humanas

Las PBMC se aislaron recientemente mediante un gradiente de densidad Ficoll-Paque de sangre humana y se sometieron a aislamiento negativo de células B. Las células B se resuspendieron en medio de cultivo (RPMI 1640, HEPES, FCS al 10%, 50 µg/mL de gentamicina, 50 µM de 2-mercaptoetanol, 1 x ITS (insulina, transferrina y selenita de sodio), 1 x aminoácidos no esenciales) a una concentración de 9.10⁴ por pozo en una placa de cultivo de 96 pozos de fondo plano. La estimulación de células B se realizó por medio de una molécula de anticuerpo anti-IgM humano (30 µg/mL) e IL-4 (75 ng/mL) o por un ligando CD40 (3 µg/mL) e IL-4 (75 ng/mL) en presencia o no de un rango de concentración de 7 puntos de los compuestos de prueba. Después de 72 h de cultivo a 37 °C, CO₂ al 10%, las células se pulsaron con 3H-TdR (1 µCi/pozo) durante las últimas 6 h de cultivo. Las células B se recogieron luego y la incorporación de timidina se midió utilizando un contador de centelleo. De cada tratamiento duplicado, se calculó la media y estos datos se representaron en XLfit 4 para determinar los valores IC₅₀ respectivos.

Ensayo de proliferación de células T humanas

Las PBMC se aislaron recientemente mediante un gradiente de densidad de Ficoll-Paque a partir de sangre humana y se sometieron a aislamiento negativo de células T. Las células T se prepararon en medio de cultivo (RPMI 1640, HEPES, FCS 10%, 50 µg/mL de gentamicina, 50 µM de 2-mercaptoetanol, 1 x ITS (insulina, transferrina y selenita de sodio), 1 x aminoácidos no esenciales) a una concentración de 8.10⁴ por pozo en una placa de cultivo de 96 pozos de fondo plano. La estimulación de células T se realizó mediante una molécula de anticuerpo anti-CD3

humano (10 µg/mL) o por una molécula de anticuerpo anti-CD3 humano (5 µg/mL) y una molécula de anticuerpo anti-CD28 (1 µg/mL) en presencia o no de rango de concentración de 7 puntos de los compuestos de prueba. Después de 72 h de cultivo a 37°C, CO₂ al 10%, las células se pulsaron con 3H-TdR (1 µCi/pozo) durante las últimas 6 h de cultivo. La proliferación celular se midió mediante la incorporación de timidina que permite la determinación de la IC₅₀ para cada compuesto probado.

Moduladores descendentes del sistema inmunitario

En un aspecto alternativo de la divulgación, las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 divulgadas en el presente documento se utilizan para producir péptidos o anticuerpos anti-idiotípicos (Wallmann, J. et al. (2010) "Anti-Ids in Allergy: Timeliness of a Classic Concept," World Allergy Organiz. J. 3(6):195-201; Nardi, M. et al. (2000) "Antiidiotype Antibody Against Platelet Anti-GpIIb/IIIa Contributes To The Regulation Of Thrombocytopenia In HIV-1-ITP Patients," J. Exp. Med. 191(12):2093-2100) o imitadores (Zang, Y. C. et al. (2003) "Human Anti-Idiotypic T Cells Induced By TCR Peptides Corresponding To A Common CDR3 Sequence Motif In Myelin Basic Protein-Reactive T Cells," Int. Immunol. 15(9):1073-1080; Loiarro, M. et al. (Epub 2010 Apr. 8) "Targeting TLR/IL-1R Signalling In Human Diseases," Mediators Inflamm. 2010:674363) de B7-H1 o PD-1. Dichas moléculas sirven como sustitutos de PD-1, y por lo tanto su administración a un sujeto modula por disminución el sistema inmunitario de dicho sujeto por imitación o facilitando la unión de B7-H1-PD-1. Dichas moléculas tienen utilidad en el tratamiento de la enfermedad de injerto contra anfitrión. De manera similar, los anticuerpos agonistas que i) mejoran la unión entre dichos anticuerpos y dicho receptor/ligando o ii) desencadenan la transducción de señales cuando se unen directamente a B7-H1 o PD-1, tienen utilidad como agonistas de la señalización B7-H1-PD-1 y, por lo tanto, tienen utilidad en el tratamiento de la inflamación y la enfermedad autoinmunitaria, al agonizar directa o indirectamente la actividad del receptor.

Los anticuerpos biespecíficos, que exhiben unión inmunoespecífica tanto a PD-1 como a B7-H1 son capaces de unirse tanto a células APC como a células T, y por lo tanto facilitan la co-localización de células APC y células T. Dicha co-localización facilita la capacidad de dichas células para unirse a través de moléculas B7-H1 y PD-1 que no están complejadas con anticuerpos, o por moléculas co-inhibidoras. Dicha unión proporciona una modulación descendente del sistema inmunitario del receptor.

La modulación descendente del sistema inmunitario es deseable en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, y la enfermedad de injerto contra anfitrión (GvHD). Ejemplos de trastornos autoinmunitarios que se pueden tratar mediante la administración de los anticuerpos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, alopecia areata, espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípido, enfermedad de Addison autoinmunitaria, enfermedades autoinmunitarias de la glándula suprarrenal, anemia autoinmunitaria hemolítica, hepatitis autoinmunitaria, ooforitis y orquitis autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, enfermedad de Behcet, penfigoide bulloso, cardiomiopatía, espermatozoide celíaca, síndrome de disfunción inmunitaria de fatiga crónica (CFIDS), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial, síndrome CREST, enfermedad por crioaglutininas, enfermedad de Crohn, lupus discoide, crioglobulinemia mixta esencial, fibromialgia-fibromiositis, glomerulonefritis, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, la tiroiditis de Hashimoto, fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), neuropatía IgA, artritis juvenil, liquen plano, lupus eritematoso, enfermedad de Meniere, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica (NMO), diabetes mellitus tipo 1 o mediada inmunitaria, miastenia grave, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, policrondritis, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, polimiositis y dermatomiositis, agammaglobulinemia primaria, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artrosis psoriásicas, fenómeno de Raynaud, síndrome de Reiter, artritis reumatoide, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjogren, síndrome del hombre rígido, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de células gigantes, mielitis transversa, colitis ulcerosa, uveítis, vasculitis, tales como dermatitis herpetiforme, vasculitis, vitíligo y granulomatosis de Wegener.

Ejemplos de trastornos inflamatorios que pueden prevenirse, tratarse o manejarse de acuerdo con los métodos de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, asma, encefalitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), trastornos alérgicos, choque séptico, Fibrosis pulmonar, espondiloartropatía no diferenciada, artropatía no diferenciada, artritis, osteólisis inflamatoria e inflamación crónica que resulta de infecciones víricas o bacterianas crónicas.

Por lo tanto, los anticuerpos y los fragmentos de unión a antígeno de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

Usos diagnósticos

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método diagnóstico para detectar la presencia de una proteína de PD-1 in vitro (por ejemplo, en una muestra biológica, tal como una biopsia de tejido, por ejemplo, de un tejido canceroso) o in vivo (por ejemplo, formación de imagen in vivo en un sujeto). El método incluye: (i) poner en contacto la muestra con una molécula de anticuerpo de la invención, o administrar al sujeto, la molécula de anticuerpo; (opcionalmente) (ii) poner en contacto una muestra de referencia, por ejemplo, una muestra de control (por ejemplo, una muestra biológica de control, tal como plasma, tejido, biopsia) o un sujeto de control); y (iii) detectar la formación de un complejo entre la molécula de anticuerpo, y la muestra o sujeto, o la muestra de control

o sujeto, en la que un cambio, por ejemplo, un cambio estadísticamente significativo, en la formación del complejo en la muestra o sujeto relativo para la muestra de control o el sujeto es indicativo de la presencia de PD-1 en la muestra. La molécula de anticuerpo se puede marcar directa o indirectamente con una sustancia detectable para facilitar la detección del anticuerpo unido o no unido. Las sustancias detectables adecuadas incluyen diversas enzimas, grupos protésicos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes y materiales radiactivos, como se describió anteriormente y se describe con más detalle a continuación.

El término "muestra", tal como se refiere a muestras utilizadas para detectar polipéptidos, incluye, pero no se limita a, células, lisados celulares, proteínas o extractos de membrana de células, fluidos corporales o muestras de tejidos.

La formación de complejos entre la molécula de anticuerpo y PD-1 puede detectarse midiendo o visualizando la molécula de unión unida al antígeno PD-1 o la molécula de unión no unida. Se pueden utilizar ensayos de detección convencionales, por ejemplo, un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), un radioinmunoensayo (RIA) o inmunohistoquímica de tejidos. Como alternativa al marcado de la molécula de anticuerpo, la presencia de PD-1 se puede ensayar en una muestra mediante un inmunoensayo de competencia utilizando estándares marcados con una sustancia detectable y una molécula de anticuerpo no marcada. En este ensayo, la muestra biológica, los estándares marcados y la molécula de anticuerpo se combinan y se determina la cantidad de estándar marcado unido a la molécula de unión no marcada. La cantidad de PD-1 en la muestra es inversamente proporcional a la cantidad de estándar marcado unido a la molécula de anticuerpo.

Ácidos nucleicos

La invención también presenta ácidos nucleicos que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican regiones variables de cadena pesada y ligera y CDR o bucles hipervariables de las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 de la invención, como se describe en este documento. Por ejemplo, la invención presenta un primer y segundo ácido nucleico que codifica regiones variables de cadena pesada y ligera, respectivamente, de una molécula de anticuerpo de anti-PD-1 seleccionada de una o más de las moléculas de anticuerpo divulgadas y reivindicadas en este documento. El ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos como se establece en las tablas en este documento, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, o que difiere en no más de 3, 6, 15, 30, o 45 nucleótidos de las secuencias mostradas en las tablas en este documento).

En ciertos aspectos de la divulgación, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica por lo menos una, dos, o tres CDR o bucles hipervariables de una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en las tablas en este documento, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una o más sustituciones, por ejemplo, sustituciones conservadas). En otros aspectos de la divulgación, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica por lo menos una, dos, o tres CDR o bucles hipervariables de una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en las tablas en este documento, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una o más sustituciones, por ejemplo, sustituciones conservadas). En aún otro aspecto de la divulgación, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica por lo menos una, dos, tres, cuatro, cinco, o seis CDR o bucles hipervariables de las regiones variables de cadena pesada y ligera que tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en las tablas en este documento, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una o más sustituciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En ciertos aspectos de la divulgación, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica por lo menos una, dos, o tres CDR o bucles hipervariables de una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de nucleótidos como se establece en las tablas en este documento, una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o capaz de hibridarse bajo las condiciones de rigurosidad descritas en este documento). En otro aspectos de la divulgación, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica por lo menos una, dos, o tres CDR o bucles hipervariables de una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de nucleótidos como se establece en las tablas en este documento, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o capaz de hibridarse bajo las condiciones de rigurosidad descritas en este documento). En aún otro aspecto, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica por lo menos una, dos, tres, cuatro, cinco, o seis CDR o bucles hipervariables de las regiones variables de cadena pesada y ligera que tiene la secuencia de nucleótidos como se establece en las tablas en este documento, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o capaz de hibridarse bajo las condiciones de rigurosidad descritas en este documento).

En otro aspecto, la solicitud presenta células anfitrionas y vectores que contienen los ácidos nucleicos descritos en este documento. Los ácidos nucleicos pueden estar presentes en un vector único o vectores separados presentes en la misma célula anfitriona o célula anfitriona separada, como se describe en más detalle en este documento a continuación.

5 Vectores

Se proporcionan adicionalmente en este documento vectores que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican una molécula de anticuerpo de la invención.

En una realización, los vectores comprenden nucleótidos que codifican una molécula de anticuerpo de la invención.

En una realización, los vectores comprenden las secuencias de nucleótidos de la invención.

10 Los vectores incluyen, pero no se limitan a, un virus, plásmido, cósmido, fago lambda o un cromosoma artificial de levadura (YAC).

Se pueden emplear numerosos sistemas de vectores. Por ejemplo, una clase de vectores utiliza elementos de ADN que se derivan de virus animales tales como, por ejemplo, virus del papiloma bovino, virus del polio, adenovirus, virus vaccinia, baculovirus, retrovirus (virus del sarcoma de Rous, MMTV o MOMLV) o virus SV40. Otra clase de vectores utiliza elementos de ARN derivados de virus de ARN tales como el virus Semliki Forest, el virus de la encefalitis equina oriental y los flavivirus.

20 Adicionalmente, las células que han integrado de manera estable el ADN en sus cromosomas se pueden seleccionar al introducir uno o más marcadores que permiten la selección de células anfitriones transfectadas. El marcador puede proporcionar, por ejemplo, prototropía a un anfitrión auxotrófico, resistencia a biocidas (por ejemplo, antibióticos), o resistencia a metales pesados tales como cobre, o similares. El gen marcador seleccionable puede estar directamente ligado a las secuencias de ADN a expresar, o introducirse en la misma célula mediante cotransformación. También pueden ser necesarios elementos adicionales para la síntesis óptima de ARNm. Estos elementos pueden incluir señales de empalme, así como promotores de transcripción, potenciadores y señales de terminación.

25 Una vez que el vector de expresión o la secuencia de ADN que contiene las construcciones se han preparado para la expresión, los vectores de expresión se pueden transfectar o introducir en una célula anfitriona apropiada. Se pueden emplear diversas técnicas para lograr esto, tal como, por ejemplo, fusión de protoplastos, precipitación con fosfato de calcio, electroporación, transducción retroviral, transfección vírica, pistola de genes, transfección basada en lípidos u otras técnicas convencionales. En el caso de la fusión de protoplastos, las células se cultivan en medios y se examinan para determinar la actividad apropiada.

30 Los métodos y condiciones para cultivar las células transfectadas resultantes y para recuperar la molécula de anticuerpo producida se conocen por aquellos expertos en la técnica, y pueden variarse u optimizarse dependiendo del vector de expresión específico y la célula anfitriona de mamífero empleada, con base en la presente descripción.

Células

35 La invención también proporciona células anfitrionas que comprenden un ácido nucleico que codifica una molécula de anticuerpo de la invención.

En una realización, las células anfitrionas están diseñadas genéticamente para comprender ácidos nucleicos que codifican la molécula de anticuerpo.

40 En una realización, las células anfitrionas están diseñadas genéticamente al utilizar un casete de expresión. La frase "casete de expresión", se refiere a secuencias de nucleótidos, que son capaces de afectar la expresión de un gen en anfitriones compatibles con dichas secuencias. Dichos casetes pueden incluir un promotor, un marco de lectura abierto con o sin intrones y una señal de terminación. También se pueden utilizar factores adicionales necesarios o útiles para efectuar la expresión, tales como, por ejemplo, un promotor inducible.

La invención también proporciona células anfitrionas que comprenden los vectores de la invención.

45 La célula puede ser, pero no se limita a, una célula eucariota, una célula bacteriana, una célula de insectos, o una célula humana. Las células eucariotas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, células Vero, células HeLa, células COS, células CHO, células HEK293, células BHK y células MDCKII. Células de insecto adecuadas incluyen, pero no se limitan a, células Sf9.

50 Tabla 1. Secuencias de aminoácido y nucleótidos para moléculas de anticuerpo de murino, quimérico y humanizadas. Las moléculas de anticuerpo incluyen mAb BAP049 de murino, mAbs BAP049-chi quimérico y BAP049-chi-Y, y mAbs BAP049-hum01 a BAP049-hum16 y BAP049-Clone-A a BAP049-Clone-E humanizados. Se muestran las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las CDR de cadena pesada y ligera, las regiones variables de cadena pesada y ligera, y las cadenas pesada y ligera.

ES 2 716 685 T3

BAP049 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 6	VH	QVQLQQPGSELVVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPQGGLWIGNIYPGTGGSNFDEKFN RTSLTVDTSSSTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWQGTLVTVSA
SEQ ID NO: 7	ADN VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAACCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAAGGG ACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
SEQ ID NO: 8	VH	QVQLQQSGSELVVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPQGGLWIGNIYPGTGGSNFDEKFN RTSLTVDTSSSTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWQGTLVTVSA
BAP049 HC		
SEQ ID NO: 9	ADN VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAAGGG ACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
BAP049 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPCT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	DYSYPC

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 16	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLDLSG NQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVDP RFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYS YPCFTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 17	ADN VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTC TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGAT CGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAGATTTT ACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGAC CTGGCAGTTTATTACTGTGAGAATGATTATAGT TATCCGTGCACGTTCCGAGGGGGGACCAAGCTG GAAATAAAA
BAP049-chi HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia) SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR1 HCDR2	GYTFTTY YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLQQPGSELVVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVQRPGGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSSTAYMHLASLTSEDSAVYYCTR WTTGTGAYWQGTTVTVSS
BAP049-chi HC		
SEQ ID NO: 19	ADN VH	CAGGTCCAGTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACTACTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 20	HC	QVQLQQPGSELVVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVQRPGGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSSTAYMHLASLTSEDSAVYYCTR WTTGTGAYWQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL

		HNHYTQKSLSLSLGK
BAP049-chi HC		
SEQ ID NO: 21	ADN HC	<p>CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTACCACCTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCCTGGACAAGGC CTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTC TAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGCTCTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCA AAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CTTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGACGTGAGC CAGGAAGACCCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCACCGTCTCACCCTCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC TGCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCTG TCTCTGGGTAAA</p>
SEQ ID NO: 22	VH	<p>QVQLQQSGSELVVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPQGLEWIGNIYPGTGGSNFDKFKN RTSLTVDTSSSTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSS</p>
SEQ ID NO: 23	ADN VH	<p>CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTACCACCTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTC TAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC</p>

		ACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
BAP049-chi HC		
SEQ ID NO: 30	HC	<p>QVQLQQSGSELVVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSSTAYMHLASLTSEDSAVYYCTR TTGTGAYWQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGKTKY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKLSLSLGLK</p>
SEQ ID NO: 31	ADN HC	<p>CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCC TGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCC TGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACC TCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCC TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAAC TCAAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGCTGTCTTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAAGCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCCTGTCCCCCA AAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTACAGTGCCTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAAGCTCCTCACCCTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAG GTGTCCAACAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC TGCC TGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA</p>
BAP049-chi LC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QNDYSPCT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	DYSYPC
SEQ ID NO: 24	VL	DIVMTQSPSSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSG NQNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPD RFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYS YPCTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 25	ADN VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAGAAGTCTCTGACCTGGTACCAGCAG AAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTC TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGAT CGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAGATTTT ACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGAC CTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTGCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 26	LC	DIVMTQSPSSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSG NQNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPD RFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYS YPCTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 27	ADN LC	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAGAAGTCTCTGACCTGGTACCAGCAG AAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTC TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGAT CGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAGATTTT ACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGAC CTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTGCACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAC TGCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-chi-Y HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFN

ES 2 716 685 T3

BAP049-chi-Y HC		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLQQPGSELVVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSSTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQTTVTVSS
SEQ ID NO: 19	ADN VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 20	HC	QVQLQQPGSELVVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSSTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKLSLSLGLK
BAP049-chi-Y HC		

<p>SEQ ID NO: 21</p>	<p>ADN HC</p>	<p>CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCCTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCCTGGACAAGGC CTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCACCCTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTCCCCCCA AAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC</p>
		<p>CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA</p>
<p>SEQ ID NO: 22</p>	<p>VH</p>	<p>QVQLQQSGSELVVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVVRQRPQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSS</p>
<p>SEQ ID NO: 23</p>	<p>ADN VH</p>	<p>CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCCTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCC</p>
<p>BAP049-chi-Y HC</p>		

<p>SEQ ID NO: 30</p>	<p>HC</p>	<p>QVQLQQSGSELVSRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSSTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK</p>
<p>SEQ ID NO: 31</p>	<p>ADN HC</p>	<p>CAGGTCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTCTAATTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCACCCTGCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGA TGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC TGCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCTTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAT</p>
<p>BAP049-chi-Y LC</p>		
<p>SEQ ID NO: 10 (Kabat)</p>	<p>LCDR1</p>	<p>KSSQSLLDSGNQKNFLT</p>

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPY
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDsgnQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 34	VL	DIVMTQSPSSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPD RFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 35	ADN VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTC TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGAT CGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAGATTTC ACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGAC CTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 36	LC	DIVMTQSPSSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPD RFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVEIFPPPSDEQLK SGTASVVCLLNMFYPREKRVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSITYLSSTLTLSKADYEHKRVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 37	ADN LC	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTC TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGAT CGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAGATTTC ACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGAC CTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum01 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFN
BAP049-hum01 HC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPQGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTC TAACTTCGATGAGAAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPQGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
		GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
BAP049-hum01 HC		

SEQ ID NO: 41	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCGGCTACACATTCACTACTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCACCCTGCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCA AAACCAAGGACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTACCGTCCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTACGCGTCTCACCCTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAG GTGTCCAACAAGGCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC TGCCGGTCAAPGGCTTCTACCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACTACTACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum01 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum01 LC		

SEQ ID NO: 43	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCA AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTC ACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGAT TTTGCAACTTATTACTGTGAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 44	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDLSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQMKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSYSLSSLTSLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 45	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCA AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTC ACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGAT TTTGCAACTTATTACTGTGAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TTCATCTTCCCAGCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum02 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPAGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN
		RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSS
BAP049-hum02 HC		

<p>SEQ ID NO: 39</p>	<p>ADN VH</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTC TAACTTCGATGAGAAGTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCC</p>
<p>SEQ ID NO: 40</p>	<p>HC</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRW TTGTGAYWQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK</p>
<p>SEQ ID NO: 41</p>	<p>ADN HC</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTC TAACTTCGATGAGAAGTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCAAG GGCCATCCGCTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCACCCTGCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGT TCCCCCA AAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAG</p>
<p>BAP049-hum02 HC</p>		

ES 2 716 685 T3

		GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACTTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum02 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPY
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 46	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGI PP RFSGSGYGTDFLTINNIESEDAAYYFCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 47	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACCT CGATTGAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTT ACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGAT GCTGCATATTACTTCTGTGAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAA
SEQ ID NO: 48	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGI PP RFSGSGYGTDFLTINNIESEDAAYYFCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
BAP049-hum02 LC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 49	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACCT CGATTCAAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTT ACCCTCACAAATTAATAACATAGAATCTGAGGAT GCTGCATATTACTTCTGTGCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCAGCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
		AACCTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCCTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum03 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTC TAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
BAP049-hum03 HC		

<p>SEQ ID NO: 52</p>	<p>HC</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK</p>
<p>SEQ ID NO: 53</p>	<p>ADN HC</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAGCCCCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCGGCTACACATTCACTACTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAG</p>
<p>BAP049-hum03 LC</p>		<p>GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GCGTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCTCTGTTCCCCCA AAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTACCGTGGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAGGTAC CGTGTGGTCAAGCTCCTCACCCTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC TGCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA</p>
<p>SEQ ID NO: 10 (Kabat)</p>	<p>LCDR1</p>	<p>KSSQSLLDSGNQKNFLT</p>

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPY
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDsgnqknf
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 46	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCKSSQSLLDsg Nqknfltwyqqkpgqaprlliywastresgipp rfsqsgygtdfsltinniesedaayyfcqndys ypytfgqgkveik
SEQ ID NO: 47	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAAGTCTTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACCT CGATTTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTT ACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGAT GCTGCATATTACTTCTGTGAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAA
SEQ ID NO: 48	LC	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCKSSQSLLDsg Nqknfltwyqqkpgqaprlliywastresgipp rfsqsgygtdfsltinniesedaayyfcqndys ypytfgqgkveikrtvaapsvfifppsdeqlk sgtasvvcLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 49	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAAGTCTTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACCT CGATTTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTT ACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGAT GCTGCATATTACTTCTGTGAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum04 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFN
BAP049-hum04 HC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR WTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCAACATCTCCAGAGACAATCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR WTTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
		GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
BAP049-hum04 HC		

SEQ ID NO: 53	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTC TGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTC TAACTTCGATGAGAAGPTCAAGAAC AGATTACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGCTCTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCC TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCTGTGGAAC T CAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCATGCCCACCGTGGCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCA AAACCC AAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGT CACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCCTACCGTCTCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGT CAGCCTGACC TGCC TGGTCAAAGGCTTCTACCC CAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACACCCTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum04 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDSDGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSDGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIAITYYQNDYS YPTTFGQGTKVEIK
BAP049-hum04 LC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 55	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTC TCCAGGGGAAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCA AGGTTCAAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT ATTGCAACATATTACTGTGAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDLSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQMKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSYSLSSLTSLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 57	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTC TCCAGGGGAAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCA AGGTTCAAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT ATTGCAACATATTACTGTGAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT TCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAAACAAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTACCCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCCTCACAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum05 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN
		RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTITVTVSS
BAP049-hum05 HC		

<p>SEQ ID NO: 39</p>	<p>ADN VH</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTC TAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCC</p>
<p>SEQ ID NO: 40</p>	<p>HC</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKPQGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTTVTVSSASTKGPSVFFLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK</p>
<p>SEQ ID NO: 41</p>	<p>ADN HC</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTC TAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAATCAGGCGCCCTGACCAGC GCGGTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAATATGGT CCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCA AAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAG</p>
<p>BAP049-hum05 HC</p>		

ES 2 716 685 T3

		GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACTTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum05 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFFTFISSLQPEDIAITYYQNDS YPYTFGOGTKVEIK
SEQ ID NO: 55	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCA AGGTTTCAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT ATTGCAACATATTACTGTGAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFFTFISSLQPEDIAITYYQNDS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
BAP049-hum05 LC		

SEQ ID NO: 57	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCA AGGTT CAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT ATTGCAACATATTACTGTGAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTG TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAC TGCCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
		AACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum06 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
BAP049-hum06 HC		

<p>SEQ ID NO: 40</p>	<p>HC</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHVVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK</p>
<p>SEQ ID NO: 41</p>	<p>ADN HC</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAG</p>
<p>BAP049-hum06 LC</p>		<p>GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCTCTGTTCCCCCA AAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTACCGTGGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAGGTAC CGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC TGCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCGAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA</p>
<p>SEQ ID NO: 10 (Kabat)</p>	<p>LCDR1</p>	<p>KSSQSLLDSGNQKNFLT</p>

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPY
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSEGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 58	VL	DIVMTQTPLSLPVTPEPASISCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 59	ADN VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTG CCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 60	LC	DIVMTQTPLSLPVTPEPASISCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 61	ADN LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTG CCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCAGCCTCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum07 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFN
BAP049-hum07 HC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPAGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCCTAACTTCGATGAGAAGTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPAGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSSASTKGPSVFPFLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
		GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 41	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCGGCTACACATTCACTACTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCA AAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAG GTGTCCAACAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC TGCTTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACACCCTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTA
BAP049-hum07 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPY
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 62	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLD SG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum07 LC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 63	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTGAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAAA
SEQ ID NO: 64	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDLSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVP RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 65	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTGAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAAACAAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum08 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKKPGESLRISCKGSGYFTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN
		RFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSS
BAP049-hum08 HC		

<p>SEQ ID NO: 51</p>	<p>ADN VH</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTC TGGCTACACATTCACTACTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCC</p>
<p>SEQ ID NO: 52</p>	<p>HC</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFN RFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTY TCNVDHKPSNTKVKDKRVEVKYGPCCPCCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKLSLSLGLK</p>
<p>SEQ ID NO: 53</p>	<p>ADN HC</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTC TGGCTACACATTCACTACTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCTGTGGAACAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCA AAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAAGCTCTCACCCTGCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAG</p>
<p>BAP049-hum08 HC</p>		

ES 2 716 685 T3

		GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACTACTACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum08 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPY
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVPKPKVITITCKSSQSLLDSG NQNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVP RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGA AATCAAAAGAAGTCTTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTGAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTGAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVPKPKVITITCKSSQSLLDSG NQNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVP RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
BAP049-hum08 LC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 69	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTGAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
		AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCCTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum09 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACTACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
BAP049-hum09 HC		

<p>SEQ ID NO: 40</p>	<p>HC</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTR TTGTGAYWQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK</p>
<p>SEQ ID NO: 41</p>	<p>ADN HC</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTCTCGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAG</p>
<p>BAP049-hum09 LC</p>		<p>GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAATATGGT CCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCA AAACCAAGGACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC TGCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA</p>
<p>SEQ ID NO: 10 (Kabat)</p>	<p>LCDR1</p>	<p>KSSQSLLDSGNQKNFLT</p>

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPY
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAGAAGTCTTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAGAAGTCTTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCCTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAPO49-humI0 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFN
BAPO49-humI0 HC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPAGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR WTTGTGAYWQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTC TAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPAGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR WTTGTGAYWQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
		GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
BAPO49-humI0 HC		

SEQ ID NO: 53	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTC TGGCTACACATTCACTACTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCA AAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAAGCGTCTCACCCTCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAG GTGTCCAACAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC TGCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTA
BAP049-hum10 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDSDGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSDGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDG NQNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVP RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum10 LC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 71	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDLSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVP RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYQCNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCVLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 73	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum11 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKKPGESLRI SCKGSGYFTTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN
		RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTR TTGTGAYWQGTTVTVSS
BAP049-hum11 HC		

<p>SEQ ID NO: 39</p>	<p>ADN VH</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTC TGGCTACACATTCACTACTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCC</p>
<p>SEQ ID NO: 40</p>	<p>HC</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPFPCCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK</p>
<p>SEQ ID NO: 41</p>	<p>ADN HC</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTC TGGCTACACATTCACTACTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCA AAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CTTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAG</p>
<p>BAP049-hum11 HC</p>		

ES 2 716 685 T3

		GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum11 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 71	ADN VL	GAAATGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
BAP049-hum11 LC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 73	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTC TCCAGGGGAAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTGAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAC TGCCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
		AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCCTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum12 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
BAP049-hum12 HC		

<p>SEQ ID NO: 40</p>	<p>HC</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKPQGESLRISCKGSGYTFTTYW MHVVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK</p>
<p>SEQ ID NO: 41</p>	<p>ADN HC</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAG</p>
<p>BAP049-hum12 LC</p>		<p>GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GCCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCTCTGTTCCCCCA AAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTACCGTCCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAGGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCCTCACCCTCTGCACCAG GACTGGCTGAACGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC TGCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCGAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTA</p>
<p>SEQ ID NO: 10 (Kabat)</p>	<p>LCDR1</p>	<p>KSSQSLLDSGNQKNFLT</p>

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 74	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLDSDG NQKNFLTWYLQKPGQSPQLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 75	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAGAAGTCTTTGACCTGGTACCTGCAG AAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 76	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLDSDG NQKNFLTWYLQKPGQSPQLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 77	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAGAAGTCTTTGACCTGGTACCTGCAG AAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum13 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFN
BAP049-hum13 HC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPQGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTCTGCGTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPQGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEFVTVSWNSGALTS
		GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
BAP049-hum13 HC		

SEQ ID NO: 41	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTC TGGCTACACATTACCCTACTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCA AAACCAAGGACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAG GTGTCCAACAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC TGCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTA
BAP049-hum13 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 78	VL	DVVMTQSPISLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPTFTFGQGTKVEIK
BAP049-hum13 LC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 79	ADN VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTG CCCGTCACCCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAACTTCTTAACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTGAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 80	LC	DVVMTQSPPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLDLSG NQKNFLTWYQKPKGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 81	ADN LC	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTG CCCGTCACCCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAACTTCTTAACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTGAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTACCCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum14 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 82	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSVCKASGYTFTTYYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN
		RFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCTR TTGTGAYWQGTTVTVSS
BAP049-hum14 HC		

<p>SEQ ID NO: 83</p>	<p>ADN VH</p>	<p>CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCCTAATTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCAACATCTCCAGAGACAATCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCC</p>
<p>SEQ ID NO: 84</p>	<p>HC</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTKY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK</p>
<p>SEQ ID NO: 85</p>	<p>ADN HC</p>	<p>CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCCTAATTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCAACATCTCCAGAGACAATCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTGCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCATGCCACCCTGCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCA AAACCAAGGACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAAGCTCTCACCCTCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAG</p>
<p>BAP049-hum14 HC</p>		

ES 2 716 685 T3

		GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum14 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 71	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAGAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAA
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
BAP049-hum14 LC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 73	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTC TCCAGGGGAAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTT CAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTGAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAC TGCCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
		AAC TTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum15 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 82	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR WTTGTGAYWQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 83	ADN VH	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATT CACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
BAP049-hum15 HC		

<p>SEQ ID NO: 84</p>	<p>HC</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK</p>
<p>SEQ ID NO: 85</p>	<p>ADN HC</p>	<p>CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGCTACACATTCACCACCTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAG</p>
<p>BAP049-hum15 LC</p>		<p>GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCA AAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC TGCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA</p>
<p>SEQ ID NO: 10 (Kabat)</p>	<p>LCDR1</p>	<p>KSSQSLLDSGNQKNFLT</p>

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTGAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTGAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TTCATCTTCCCAGCATCTGATGAGCAGTTGAAAT TCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum16 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFN
BAP049-hum16 HC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 86	VH	EVQLVQSGAEVKKPQESLRI SCKGSGYTFTTYW MHWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 87	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 88	HC	EVQLVQSGAEVKKPQESLRI SCKGSGYTFTTYW MHWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
		GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
BAP049-hum16 HC		

SEQ ID NO: 89	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACTACTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCA AAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAG GTGTCCAACAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC TGCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum16 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum16 LC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 67	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLDLSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAA AATCAAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCCTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-Clone-A HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN
		RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTTVTVSS
BAP049-Clone-A HC		

<p>SEQ ID NO: 90</p>	<p>ADN VH</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGC CTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGGCACC GGCGGCTCCAACCTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCC ACCGCCTACATGGAAGTGTCTCCCTGAGATCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGG ACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCTCT</p>
<p>SEQ ID NO: 91</p>	<p>HC</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSSASTKGPSVFPPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPEPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG</p>
<p>SEQ ID NO: 92</p>	<p>ADN HC</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGC CTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGGCACC GGCGGCTCCAACCTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCC ACCGCCTACATGGAAGTGTCTCCCTGAGATCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGG ACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAG GGGCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCTGCTCC AGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC GTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTAC ACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGC CCACCCTGCCCCCTGCCAGCCCCCGAGTTC CTGGGCGGACCCAGCGTGTCTCTGTTCCCCCC AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACC CCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACCTAC CGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAAG</p>
<p>BAP049-Clone-A HC</p>		

ES 2 716 685 T3

		GTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGA GAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAA GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACC TGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAG AACAACTACAAGACCACCCCCCAGTGTGGAC AGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTG ACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAAC GTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG CACAACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTG TCCCTGGGC
BAP049-Clone-A LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVP RFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 93	ADN VL	GAGATCGTGTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTG TCACTGTCTCCAGGCGAGAGACTACCCTGTCC TGCAAGTCTCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAATTCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCTAC TGGCCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCT AGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCAGTTT ACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGACGAC TTCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCC TACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAG
SEQ ID NO: 44	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVP RFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
BAP049-Clone-A LC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 94	ADN LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTG TCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCC TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCTAC TGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCT AGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCAGTTT ACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGACGAC TTCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCC TACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTG TTCATCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAG AGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAAC
		AACTTCTACCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTG AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTAC GCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCCTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-Clone-B HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 95	ADN VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCCGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTTCAGGCTACACCTTCACTACCTACTGG ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGC CTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACC GGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTAAGAAT AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGC ACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCA GAGGACACCGCGTCTACTACTGCCTAGGTGG ACTACCGGCACAGGCGCTACTGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGC
BAP049-Clone-B HC		

<p>SEQ ID NO: 91</p>	<p>HC</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTR TTGTGAYWQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG</p>
<p>SEQ ID NO: 96</p>	<p>ADN HC</p>	<p>GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTTCAGGCTACACCTTCACTACCTACTGG ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGC CTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCGGCACC GGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTAAGAAT AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGC ACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCA GAGGACACCGCGTCTACTACTGCACTAGGTGG ACTACCGGCACAGGCGCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAG</p>
<p>BAP049-Clone-B LC</p>		<p>GGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGC CGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGC TGCCGTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTG ACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCC GGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGC TCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACG GTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTAC ACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACT AAGGTGGACAAGCGCGTCAATCGAAGTACGGC CCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTC CTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTGCCACCG AAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACC CCTGAAGTGACATGCGTGGTTCGTGGACGTGTCA CAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTC AATTGGTAC GTGGATGGCGTTCGAGGTGCACAACGCCAAAACC AAGCCGAGGGAGGAGCAGTTC AACTCCAATTAC CGCGTTCGTGCCGTGCTGACGGTGTGTCATCAG GACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAA GTGTCCAACAAGGGACTTCTTAGCTCAATCGAA AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGG GAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCAGCCAG GAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACT TGCCCTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATC GCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAA AACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGTGTTGAC TCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCGCGGCTG ACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGAAAT GTGTTACAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTG CACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTC TCCCTGGGA</p>
<p>SEQ ID NO: 10 (Kabat)</p>	<p>LCDR1</p>	<p>KSSQSLLDSGNQKNFLT</p>

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDsgnqknf
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDsg Nqknfltwyqqkpgkpklliywastresgvps rfsqsgsgtdftftisslqpEDIATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 97	ADN VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTG AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGC TGTAATCTAGTCAGTCAGTCCTGGATAGCGGT AATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTAC TGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCT AGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGCTTC ACCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCGAGGAT ATCGCTACCTACTACTGTGAGAACGACTATAGC TACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTC GAGATTAAG
SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDsg Nqknfltwyqqkpgkpklliywastresgvps rfsqsgsgtdftftisslqpEDIATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 98	ADN LC	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTG AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGC TGTAATCTAGTCAGTCAGTCCTGGATAGCGGT AATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTAC TGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCT AGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGCTTC ACCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCGAGGAT ATCGCTACCTACTACTGTGAGAACGACTATAGC TACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTC GAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTG TTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAG AGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAAC AACTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTG AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTAC GCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCGTGCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-Clone-C HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
BAP049-Clone-C HC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 90	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGC CTGGAATGGATGGGCAACATCTATCTGGCACC GGCGGCTCCAACCTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCC ACCGCCTACATGGAAGTGTCTCCCTGAGATCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGG ACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCTCT
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
		GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG
BAP049-Clone-C HC		

SEQ ID NO: 92	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGC CTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGGCACC GGCGGCTCCAACCTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCC ACCGCTACATGGAACTGTCTCCTGAGATCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGG ACAACCGGCACAGGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAG GGGCCCAGCGTGTTCCTCCTGGCCCCCTGTCTC AGAAGCACCAAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACCGTGTCTGGAAACAGCGGAGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCCGCGTGTGCAGAGC AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTAC ACCTGTAACGTGGACCACAAGCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGC CCACCCTGCCCCCCCTGCCAGCCCCCGAGTTC CTGGGCGGACCCAGCGTGTCTCTGTTCCTCCTC AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACC CCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACCTAC CGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAAG GTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGA GAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAA GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACC TGCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAG ACAACACTACAAGACCACCCCCCAGTGTGGAC AGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAGGCTG ACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAAC GTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG CACAACTACTACCCAGAAAGAGCCTGAGCCTG TCCCTGGGC
BAP049-Clone-C LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVP RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
BAP049-Clone-C LC		

SEQ ID NO: 99	ADN VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAG TCCGTGACCCCCAAAGAAAAGTGACCATCACA TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAAGTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTAC TGGGCCTCCACCCGGAATCTGGCGTGCCCTCT AGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCAGCTTT ACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGAC GCCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCC TACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAGGTG GAAATCAAG
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLD SG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 100	ADN LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAG TCCGTGACCCCCAAAGAAAAGTGACCATCACA TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAAGTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTAC TGGGCCTCCACCCGGAATCTGGCGTGCCCTCT AGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCAGCTTT ACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGAC GCCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCC TACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAGGTG GAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTG TTCATCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAG AGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAAC AACTTCTACCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTG AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC GCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-Clone-D HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN
		RFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSS
BAP049-Clone-D HC		

<p>SEQ ID NO: 101</p>	<p>ADN VH</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACTGG ATGCACTGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGGGGC CTGGAATGGCTGGGCAACATCTACCCTGGCACC GGCGGCTCCAACCTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGGTTACCATCTCCCGGGACAACCCAAGAAC ACCCTGTACCTGCAGATGAACCTCCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACCAGATGG ACCACCGGAACCGGCGCCTATTGGGGCCAGGGC ACAACAGTGACCGTGTCTCTCC</p>
<p>SEQ ID NO: 102</p>	<p>HC</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVKDKRVESKYGPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKLSLSLGLG</p>
<p>SEQ ID NO: 103</p>	<p>ADN HC</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACTGG ATGCACTGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGGGGC CTGGAATGGCTGGGCAACATCTACCCTGGCACC GGCGGCTCCAACCTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGGTTACCATCTCCCGGGACAACCCAAGAAC ACCCTGTACCTGCAGATGAACCTCCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACCAGATGG ACCACCGGAACCGGCGCCTATTGGGGCCAGGGC ACAACAGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCTACCAAG GGGCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCTGCTCC AGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACCGTGTCTTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTAC ACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGC CCACCCTGCCCCCCTGCCAGCCCCGAGTTC CTGGGCGGACCCAGCGTGTCTCTGTTCCCCCCC AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACC CCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAAACAGCACCTAC CGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAAG</p>
<p>BAP049-Clone-D HC</p>		

ES 2 716 685 T3

		GTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGA GAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAA GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACC TGCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAG AACAACTACAAGACCACCCCCCAGTGTGGAC AGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTG ACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAAC GTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG CACAACTACTACCCAGAAGAGCCTGAGCCTG TCCCTGGGC
BAP049-Clone-D LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPY
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVP RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 104	ADN VL	GAGATCGTGTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTG TCACTGTCTCCAGGCGAGAGACTACCCTGTCC TGCAAGTCTCCAGTCCCCTGTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCTGACCTGGTATCAGCAC AAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCTAC TGGGCCTCCACCCGGAATCTGGCGTGCCCTCI AGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCAGCTTI ACCTTACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGAC GCCGCCACTACTACTGCCAGAACGACTACTCC TACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAG
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVP RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
BAP049-Clone-D LC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 105	ADN LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTG TCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCC TGCAAGTCTTCCAGTCCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAAGTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCTAC TGGCCTCCACCCGGAATCTGGCGTGCCCTCT AGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCAGCTTT ACCTTACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGAC GCCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCC TACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAGGTG GAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTG TTCATCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAG AGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAAC
		AACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCTTG AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC GCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCCTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-Clone-E HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPAGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 95	ADN VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTTCAGGCTACACCTTCACTACCTACTGG ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGC CTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACC GGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTAAGAAT AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGC ACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCA GAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGG ACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGC
BAP049-Clone-E HC		

<p>SEQ ID NO: 91</p>	<p>HC</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRW TTGTGAYWQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEAL HNHYTOKSLSLSLG</p>
<p>SEQ ID NO: 96</p>	<p>ADN HC</p>	<p>GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCCGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTCAAGGCTACACCTTCACTACCTACTGG ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGC CTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACC GGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTAAGAAT AGAGTGACTATCACC GCCGATAAGTCTACTAGC ACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCA GAGGACACCGCGTCTACTACTGCACTAGGTGG ACTACCGGCACAGGCGCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAG</p>
<p>BAP049-Clone-E LC</p>		<p>GGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGC CGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGC TGCCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTG ACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCC GGAGTGACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGC TCCGGGCTGTACTCGCTGTGCTCGGTGGTCACG GTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTAC ACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACT AAGGTGGACAAGCGCGTCAATCGAAGTACGGC CCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTC CTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCACCAGG AAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACC CCTGAAGTGACATGCGTGGTTCGTGGACGTGTCA CAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTAC GTGGATGGCGTTCGAGGTGCACAACGCCAAAACC AAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTAC CGCGTGTGTCGCTGCTGACGGTGTGTCATCAG GACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAA GTGTCCAACAAGGGACTTCTTAGCTCAATCGAA AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGG GAACCCCAAGTGTATAACCCTGCCACCGAGCCAG GAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACT TGCCCTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATC GCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAA AACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGTGGAC TCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCGCGGCTG ACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGAAAT GTGTTGAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTG CACAACCACTACTCAGAAGTCCCTGTCCCTC TCCCTGGGA</p>
<p>SEQ ID NO: 10 (Kabat)</p>	<p>LCDR1</p>	<p>KSSQSLLDSGNQKNFLT</p>

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDsgnQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVP RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 106	ADN VL	GAGATCGTCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTG AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGC TGTAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGT AATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTAC TGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCT AGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGACTTC ACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGAC GCCGCTACCTACTACTGTGAGAACGACTATAGC TACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTC GAGATTAAG
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVP RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 107	ADN LC	GAGATCGTCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTG AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGC TGTAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGT AATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTAC TGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCT AGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGACTTC ACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGAC GCCGCTACCTACTACTGTGAGAACGACTATAGC TACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTC GAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTG TTCATCTTCCCCCAGCGAGCAGCAGCTGAAG AGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAAC AACTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTG AGCAAGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTAC GCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
BAP049 HC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 115 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 118 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-chi LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 115 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 118 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi Y HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-chi Y LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum01 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum01 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum02 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum02 LC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
BAP049-hum02 LC		
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum03 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum03 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum04 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum04 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum05 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
BAP049-hum05 HC		
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum05 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum06 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum06 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum07 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum07 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum08 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum08 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum09 HC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum09 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
BAP049-hum09 LC		
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum10 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum10 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum11 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum11 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum12 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum12 HC		
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum12 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum13 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum13 LC		
SEQ ID NO: 121 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAGAAGCTTCTTAACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum14 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 223 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 223 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
BAP049-hum14 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAGAAGCTTCTTGACC
BAP049-hum14 LC		
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum15 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 223 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 223 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
BAP049-hum15 LC		

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum16 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum16 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-Clone-A HC		
SEQ ID NO: 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 123 (Kabat)	HCDR2	AACATCTATCCTGGCACCGGCGCTCCACTTC GACGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 124 (Kabat)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 126 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 124 (Chothia)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
BAP049-Clone-A LC		
SEQ ID NO: 127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAAC CAGAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGAATCT
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAAGACTACTCCTACCCCTACACC

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAG AACTTC
SEQ ID NO: 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-Clone-B HC		
SEQ ID NO: 133 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 134 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTC GACGAGAAGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 135 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 136 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 137 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 135 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-Clone-B LC		
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAAT CAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAG AACTTC
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
BAP049-Clone-C HC		
SEQ ID NO: 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 123 (Kabat)	HCDR2	AACATCTATCCTGGCACC GGCGGCTCCA ACTTC GACGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 124 (Kabat)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTACCACCTAC
SEQ ID NO: 126 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGCACC GGCGGC
BAP049-Clone-C LC		
SEQ ID NO: 124 (Chothia)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
BAP049-Clone-C LC		
SEQ ID NO: 127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCTCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAAC CAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGAATCT
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAG AACTTC
SEQ ID NO: 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC

ES 2 716 685 T3

SEQ ID NO: 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-Clone-D HC		
SEQ ID NO: 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 144 (Kabat)	HCDR2	AACATCTACCCTGGCACC GGCGGCTCCA ACTTC GACGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCCTAT
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 146 (Chothia)	HCDR2	TACCCTGGCACC GGCGGC
SEQ ID NO: 145 (Chothia)	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCCTAT
BAP049-Clone-D LC		
SEQ ID NO: 127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCTCC CAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAAC CAGAAGA ACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAG AACTTC
SEQ ID NO: 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-Clone-E HC		
SEQ ID NO: 133 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 134 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACC GGCGGCTCTAACTTC GACGAGAAGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 135 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 136 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 137 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACC GGCGGC
SEQ ID NO: 135 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-Clone-E LC		
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAAT CAGAAGA ACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
AP049-Clone-E LC		
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAG AACTTC
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

ES 2 716 685 T3

Tabla 2 Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las regiones marco de la cadena pesada y ligera para mAbs humanizados BAP049-hum01 a BAP049-hum16 y BAP049-Clon-A a BAP049- Clon-E

	Secuencia de aminoácidos	Secuencia de nucleótidos
VHFW1 (tipo a)	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGS (SEQ ID NO: 147)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAA GCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTCT (SEQ ID NO: 148) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAA GCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCT (SEQ ID NO: 149) GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAAGGCCCGAAGTGAAGAA GCCCGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTCA (SEQ ID NO: 150)
VHFW1 (tipo b)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKAS (SEQ ID NO: 151)	CAGGTTGAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT (SEQ ID NO: 152)
VHFW2 (tipo a)	WVRQATGQGLEWMG (SEQ ID NO: 153)	TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGT (SEQ ID NO: 154) TGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGCTTGAATGGAT GGC (SEQ ID NO: 155) TGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGAT GGGT (SEQ ID NO: 156)
VHFW2 (tipo b)	WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 157)	TGGATCAGGCAGTCCCCTCGAGAGGCCTTGAGTGGCT GGGT (SEQ ID NO: 158) TGGATCCGGCAGTCCCCTCTAGGGCCTTGAATGGCT GGC (SEQ ID NO: 159)
VHFW2 (tipo c)	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO: 160)	TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGT (SEQ ID NO: 161)
VHFW3 (tipo a)	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVY YCTR (SEQ ID NO: 162)	AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGC CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGG CCGTGTATTACTGTACAAGA (SEQ ID NO: 163) AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGC CTACATGGAAGTGTCTCCCTGAGATCCGAGGACACCG CCGTGTACTACTGCACCCGG (SEQ ID NO: 164) AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGC CTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCG CCGTCTACTACTGCCTAGG (SEQ ID NO: 165)
VHFW3 (tipo b)	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDVAVY YCTR (SEQ ID NO: 166)	AGATTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCT GTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGG CCGTGTATTACTGTACAAGA (SEQ ID NO: 167) AGGTTACCATCTCCCGGACAACCCAAGAACACCCCT GTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCG CCGTGTACTACTGTACCAGA (SEQ ID NO: 168)
VHFW4	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 169)	TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC (SEQ ID NO: 170) TGGGGCCAGGGCACCACAGTGACCGTGTCTCTCT (SEQ ID NO: 171) TGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC (SEQ ID NO: 172) TGGGGCCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCTCTCC (SEQ ID NO: 173)

ES 2 716 685 T3

VLFW1 (tipo a)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC (SEQ ID NO: 174)	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGT GACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGC (SEQ ID NO: 175) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCGT GACCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGC (SEQ ID NO: 176)
VLFW1 (tipo b)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 177)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGC (SEQ ID NO: 178) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCACT GTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTCCTGC (SEQ ID NO: 179) GAGATCGTCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCT GAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGT (SEQ ID NO: 180)
VLFW1 (tipo c)	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISIC (SEQ ID NO: 181)	GATATTTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCGT CACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 182)
VLFW1 (tipo d)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISIC (SEQ ID NO: 183)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGT CACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 184)
VLFW1 (tipo e)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC (SEQ ID NO: 185)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (SEQ ID NO: 186)
VLFW2 (tipo a)	WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 187)	TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTAT (SEQ ID NO: 188) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCT GATCTAC (SEQ ID NO: 189) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCTTAGACTGCT GATCTAC (SEQ ID NO: 190)
VLFW2 (tipo b)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 191)	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTAT (SEQ ID NO: 192) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCTAAGCTGCT GATCTAC (SEQ ID NO: 193)
VLFW2 (tipo c)	WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO: 194)	TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTAT (SEQ ID NO: 195)
VLFW3 (tipo a)	GVPSRFSGSGSGTDFLTISSLEAEDAA TYYC (SEQ ID NO: 196)	GGGGTCCCCCTCGAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 197) GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCAC CGACTTTACCTTACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGG ACGCCGCCACCTACTACTGC (SEQ ID NO: 198) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCAC CGACTTACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGG ACGCCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 199)
VLFW3 (tipo b)	GIPPRFSGSGYGTDFLTINNIESEDAA YYFC (SEQ ID NO: 200)	GGGATCCCACCTCGATTTCAGTGGCAGCGGGTATGGAAC AGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGG ATGCTGCATATTACTTCTGT (SEQ ID NO: 201)
VLFW3	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLPDDFA	GGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGAC

ES 2 716 685 T3

(tipo c)	TYYC (SEQ ID NO: 202)	AGAATTCACCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATG ATTTTGCAACTTATTACTGT (SEQ ID NO: 203) GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCAC CGAGTTTACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGACG ACTTCGCCACCTACTACTGC (SEQ ID NO: 204)
VLFW3 (tipo d)	GVPSRFSGSGSGTDFFTISSLPEDIA TYYC (SEQ ID NO: 205)	GGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGATCTGGGAC AGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG ATATTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 206) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCAC CGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGG ATATCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 207)
VLFW4	FGQGTVKEIK (SEQ ID NO: 208)	TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 209) TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG (SEQ ID NO: 210) TTCGGTCAAGGCACTAAGGTGAGATTAAG (SEQ ID NO: 211)

Tabla 3 Secuencias de aminoácidos de región constante de las cadenas pesadas de IgG humana y de la cadena ligera kappa humana

HC	Secuencia de aminoácidos de región constante mutante IgG4 (S228P) (Numeración de la UE) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSDQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYTT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDL DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LLSLGLK (SEQ ID NO: 212)
LC	Secuencia de aminoácidos de región constante kappa humana RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLKADYE KHKVYACEVT HQLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 213)
HC	Secuencia de aminoácidos de región constante mutante IgG4 (S228P) que carece de lisina en el terminal C (K) (Numeración de la UE) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSDQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYTT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDL DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LLSLGL (SEQ ID NO: 214)
HC	IgG1 tipo silvestre ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KCDKHTHTCP PCPAPPELLGG PSVFLFPPKPT KDTLMISRTPEVTCVVVDVSDHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLT VLNQDNLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPKQVYTLPPSRREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSQSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 215)

HC	Secuencia de aminoácidos de región constante mutante IgG1 (N297A) (Numeración de la UE) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHNKPS NTKVDRKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTLC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 216)
HC	Secuencia de aminoácidos de región constante mutante IgG1 (D265A, P329A) (Numeración de la UE) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHNKPS NTKVDRKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVAVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTLC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 217)
HC	Secuencia de aminoácidos de región constante mutante IgG1 (L234A, L235A) (Numeración de la UE) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHNKPS NTKVDRKVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTLC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 218)

TABLA 4 Secuencias de aminoácidos de las secuencias líder de cadenas pesada y ligera para mAbs BAP049-Clone-A a BAP049-Clone-E humanizados

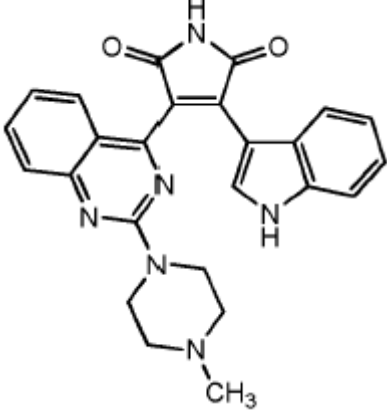
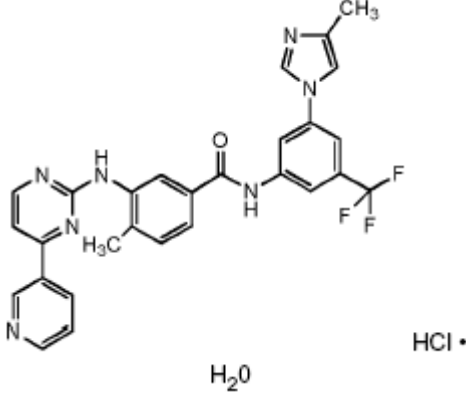
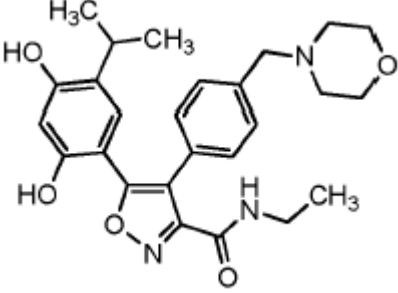
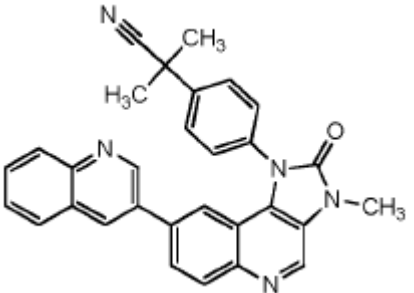
BAP049-Clone-A	HC	MEWSWVFLFLLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 219)
	LC	MSVPTQVLGLLLLWLT DARC (SEQ ID NO: 220)
BAP049-Clone-B	HC	MAWVWTL PFLMAAAQSVQA (SEQ ID NO: 221)
	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (SEQ ID NO: 222)
BAP049-Clone-C	HC	MEWSWVFLFLLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 219)
	LC	MSVPTQVLGLLLLWLT DARC (SEQ ID NO: 220)
BAP049-Clone-D	HC	MEWSWVFLFLLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 219)
	LC	MSVPTQVLGLLLLWLT DARC (SEQ ID NO: 220)
BAP049-Clone-E	HC	MAWVWTL PFLMAAAQSVQA (SEQ ID NO: 221)
	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (SEQ ID NO: 222)

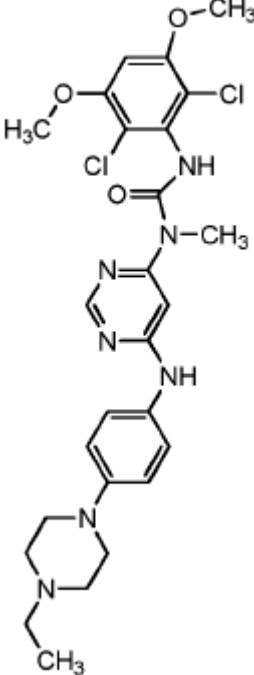
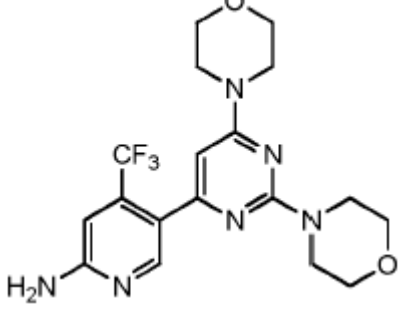
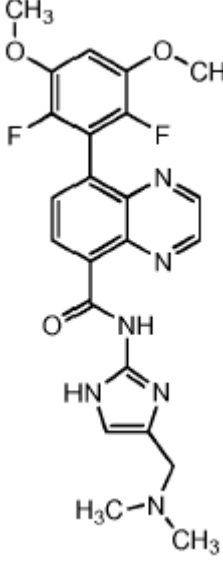
5 Tabla 5. Véase Ejemplos.

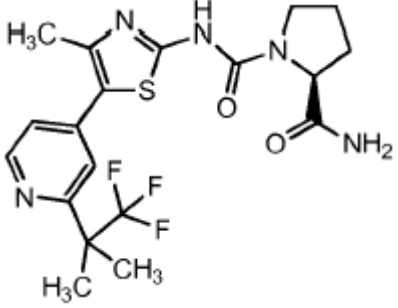
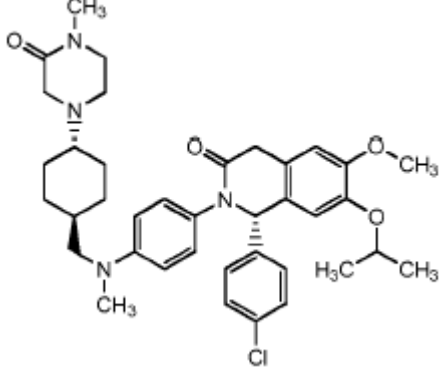
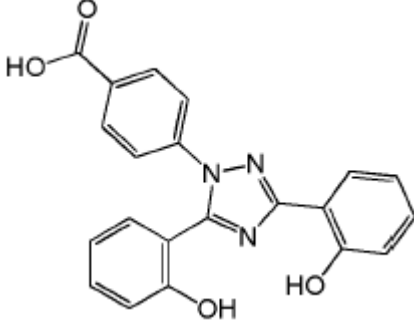
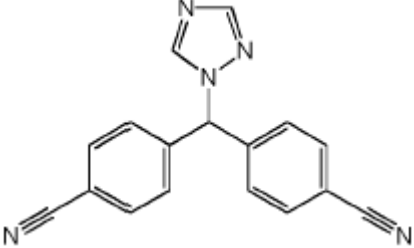
Tabla 6. Véase Ejemplos.

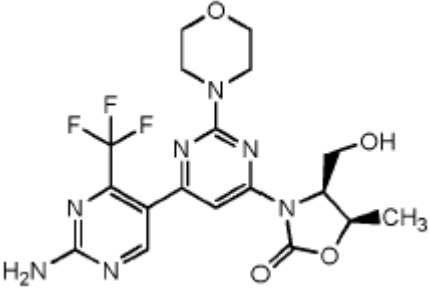
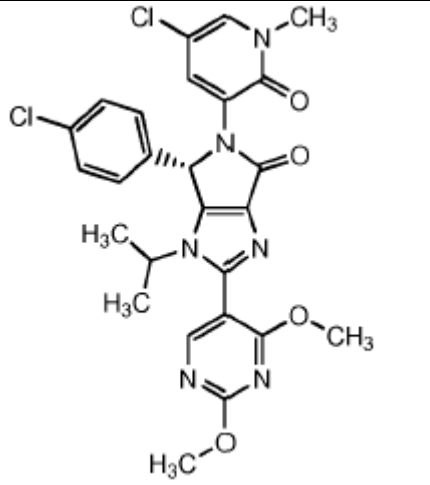
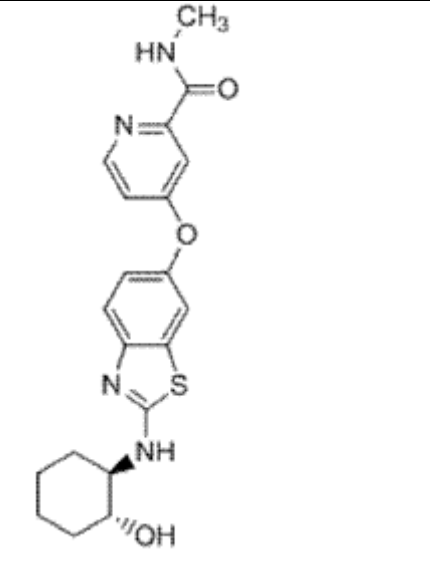
Tabla 7 Agentes terapéuticos seleccionados que se pueden administrar en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1, por ejemplo, como un agente único o en combinación con otros inmunomoduladores descritos en el presente documento. Cada publicación enumerada en esta Tabla se incorpora en este documento como referencia en su totalidad, incluyendo todas las fórmulas estructurales de la misma

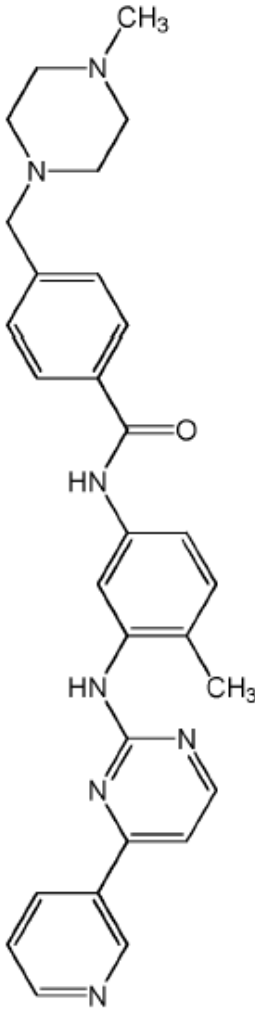
10

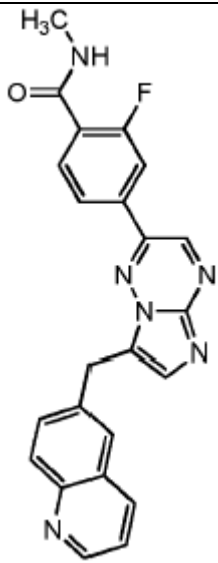
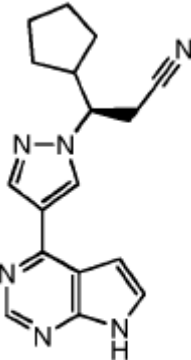
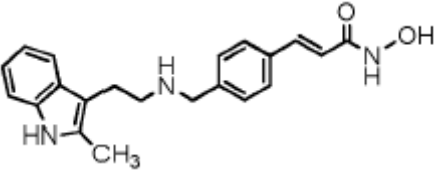
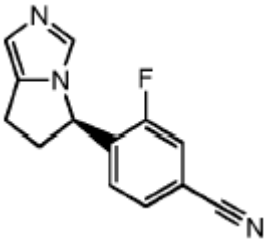
Designación de compuesto	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del compuesto	Publicaciones de Solicitud de Patente/Patentes
A1	Sotrastaurina		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	Nilotinib HCl monohydrate TASIGNA®	 <p style="text-align: center;">H₂O HCl •</p>	WO 2004/005281 US 7,169,791
A3			WO 2010/060937 WO 2004/072051 EP 1611112 US 8,450,310
A4	Dactolisib		WO 2006/122806

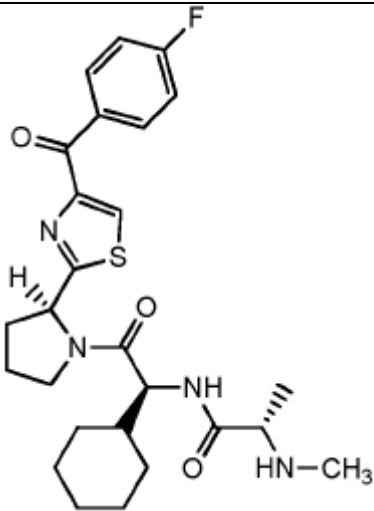
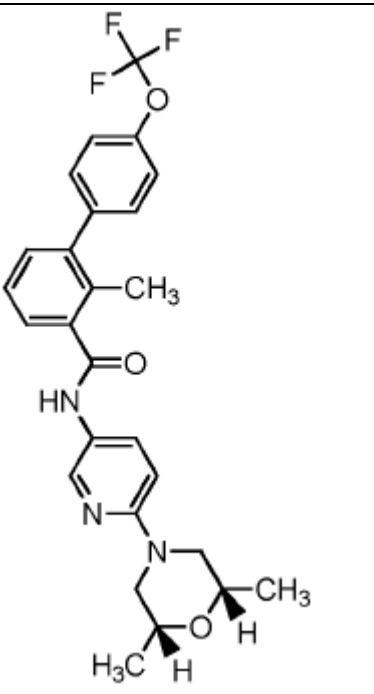
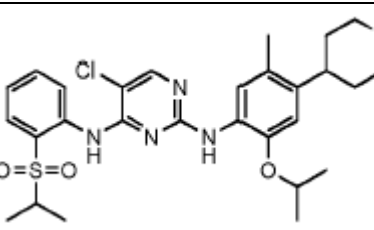
A5		 <chem>COC1=CC=C(Cl)C(Cl)=N1C(=O)N(C)C2=NC=CC=C2NC3=CC=C(C4=CCN(CC4)NCC)C3</chem>	US 8,552,002
A6	Buparlisib	 <chem>Nc1cc(C(F)(F)F)c(C2=CN(C3=CC=CC=C3N4CCOCC4)N2)c1</chem>	WO 2007/084786
A7		 <chem>COC1=CC=C(F)C(F)=C1C2=CN3C=CC=C3N2C(=O)NC4=CN(CCN4C)CCN(C)C</chem>	WO 2009/141386 US 2010/0105667

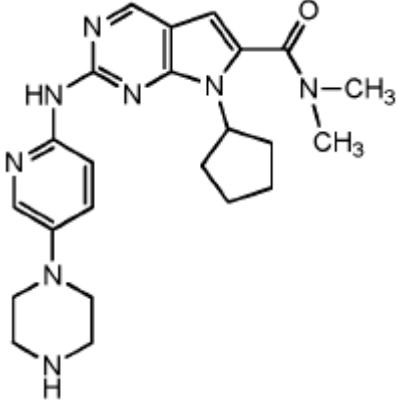
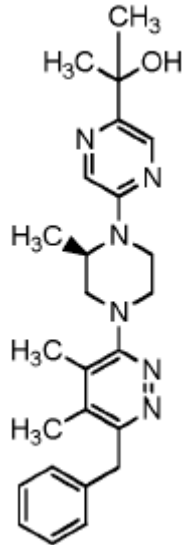
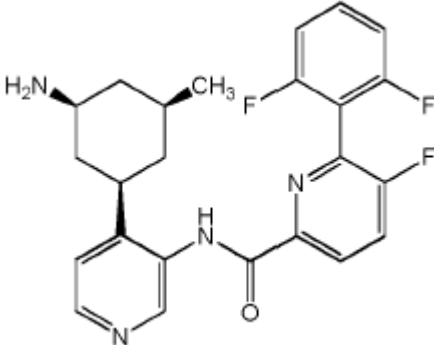
A8			WO 2010/029082
A9		Inhibidor de CYP17	WO 2010/149755 US 8,263,635 B2 EP 2445903 B1
A10			WO 2011/076786
A11	Deferasirox EXJADE®		WO 1997/049395
A12	Letrozole FEMARA®		US 4,978,672

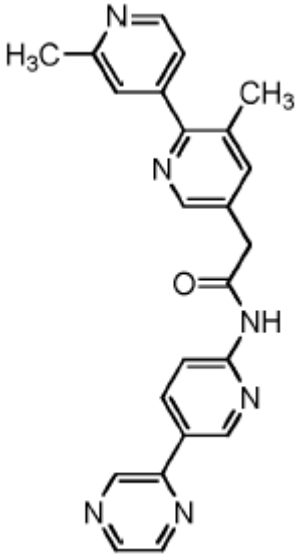
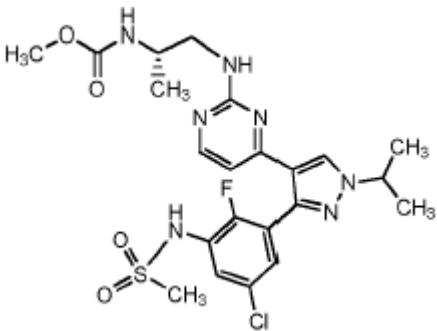
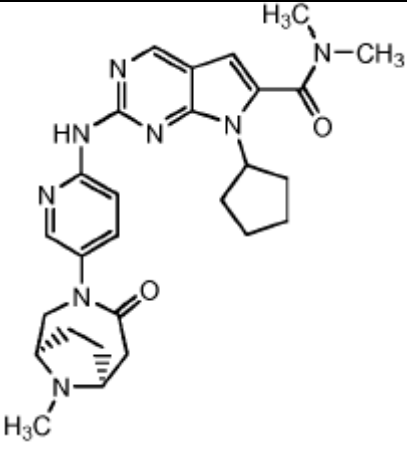
<p>A13</p>			<p>WO 2013/124826 US 2013/0225574</p>
<p>A14</p>			<p>WO 2013/111105</p>
<p>A15</p>			<p>WO 2005/073224</p>

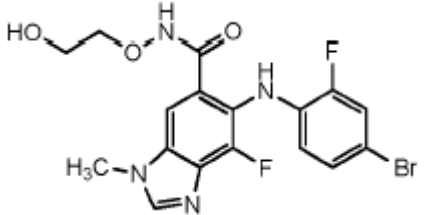
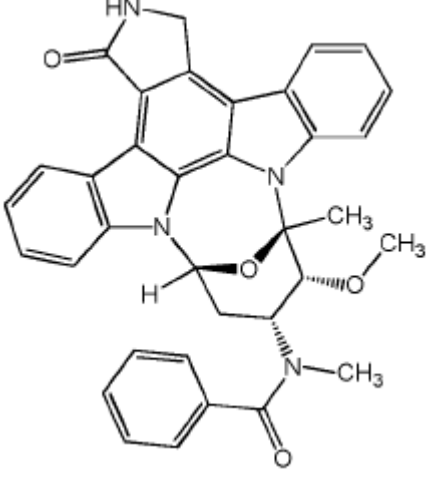
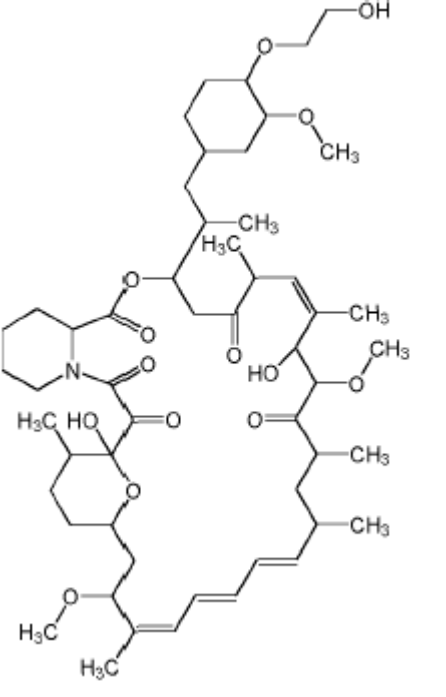
A16	Mesilato de Imatinib GLEEVEC®	 <p>Mesilato</p>	WO 1999/003854
A17			EP 2099447 US 7,767,675 US 8,420,645

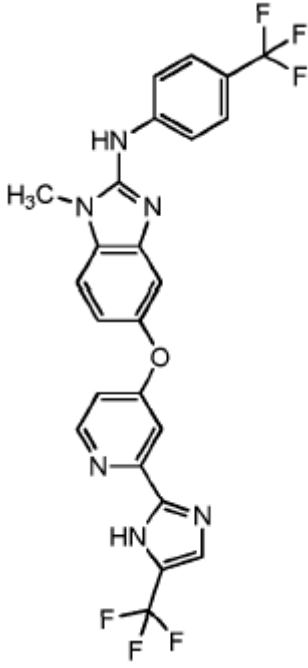
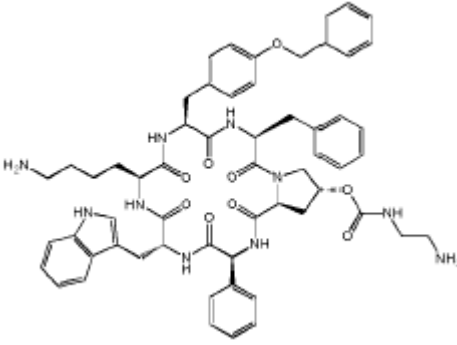
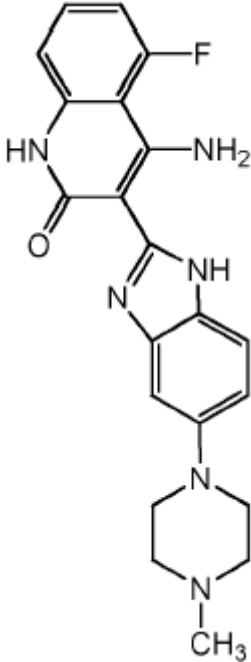
		 <p>Sal de diclorhidrato</p>	
A18	Fosfato de Ruxolitinib JAKAFI®	 <p>H₃PO₄</p>	<p>WO 2007/070514 EP 2474545 US 7,598,257 WO 2014/018632</p>
A19	Panobinostat		<p>WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399</p>
A20	Osilodrostat		<p>WO 2007/024945</p>

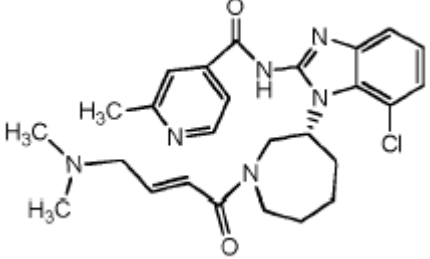
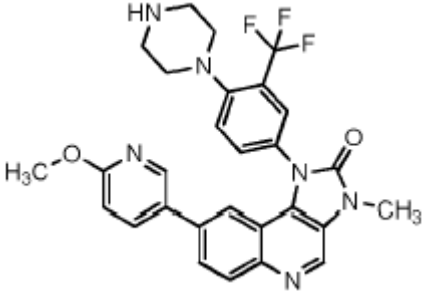
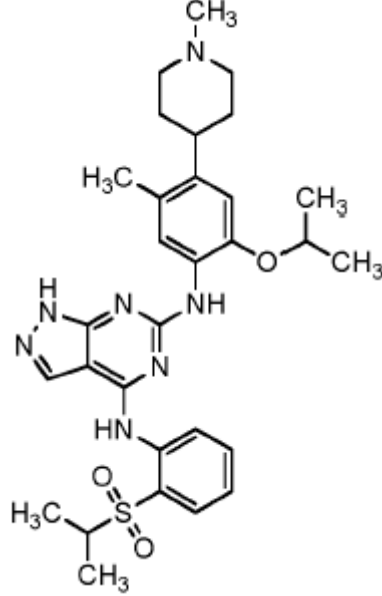
A21			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8,546,336
A22	Fosfato de Sonidegib		WO 2007/131201 EP 2021328 US 8,178,563
A23	ceritinib ZYKADIA™		WO 2008/073687 US 8,039,479

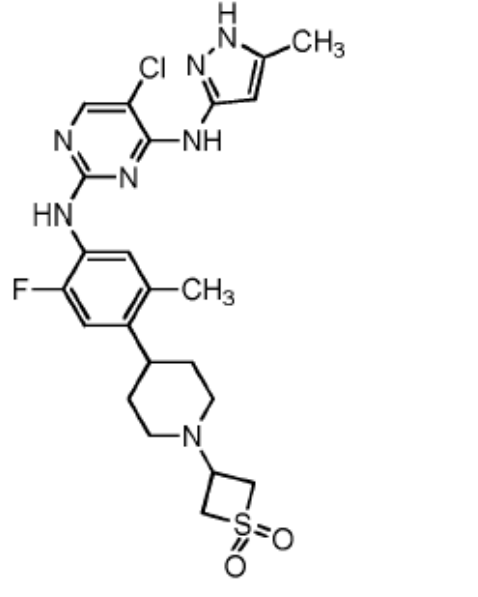
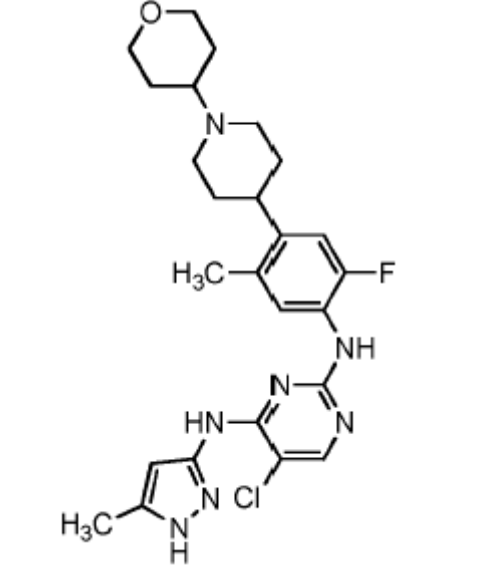
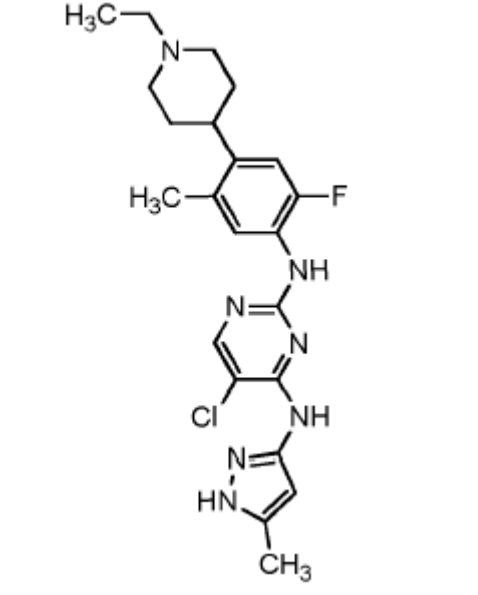
<p>A24</p>			<p>US 8,415,355 US 8,685,980</p>
<p>A25</p>			<p>WO 2010/007120</p>
<p>A26</p>		<p>Anticuerpo monoclonal humano para PRLR</p>	<p>US 7,867,493</p>
<p>A27</p>			<p>WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 WO2008/106692</p>

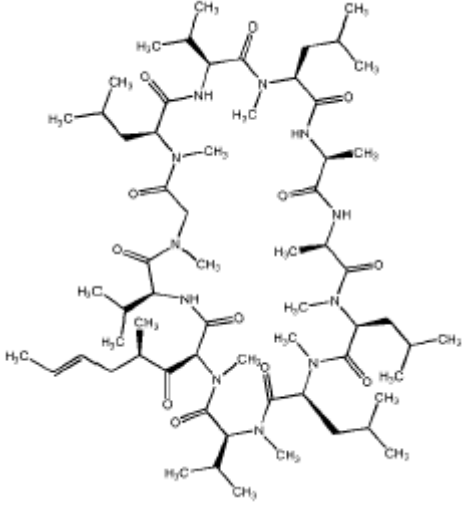
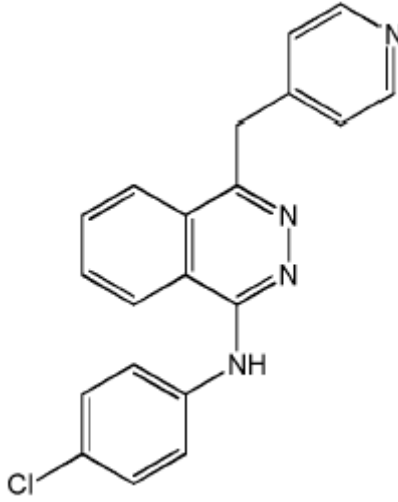
A28			WO 2010/101849
A29	Encorafenib		WO 2011/025927
A30			WO 2011/101409
A31		Anticuerpo monoclonal humano para HER3	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8,735,551
A32		Conjugado de fármaco de anticuerpo (ADC)	WO 2014/160160 Ab: 12425 (véase Tabla 1, párrafo [00191]) Ligador: SMCC (véase párrafo carga útil: DM1 (véase párrafo Véase también la reivindicación 29
A33		Anticuerpo monoclonal o Fab para M-CSF	WO 2004/045532

<p>A34</p>	<p>Binimetinib</p>	 <p>The structure of Binimetinib features a central pyrazole ring substituted with a methyl group (H₃C-N), a fluorine atom (F), and a fluorinated phenyl ring (F-C₆H₄-Br). A hydroxyethylamino group (-NH-CH₂-CH₂-OH) is attached to the pyrazole ring via a carbonyl linkage.</p>	<p>WO 2003/077914</p>
<p>A35</p>	<p>Midostaurin</p>	 <p>The structure of Midostaurin is a complex polycyclic molecule. It consists of a central benzimidazole core fused to a benzene ring and a piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a methyl group (CH₃), a methoxy group (-OCH₃), and a dimethylamino group (-N(CH₃)₂). A benzoyl group (-C(=O)-C₆H₅) is attached to the piperidine ring.</p>	<p>WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785</p>
<p>A36</p>	<p>Everolimus AFINITOR®</p>	 <p>The structure of Everolimus is a highly complex molecule. It features a central piperidine ring substituted with a methyl group (H₃C), a hydroxyl group (HO), and a methoxy group (H₃C-O). The piperidine ring is connected to a long, branched side chain containing multiple methyl groups (CH₃), a hydroxyl group (HO), and a methoxy group (H₃C-O). The side chain also includes a cyclohexane ring substituted with a hydroxyl group (HO) and a methoxy group (H₃C-O), and a terminal hydroxyl group (OH).</p>	<p>WO 2014/085318</p>

<p>A37</p>			<p>WO 2007/030377 US 7,482,367</p>
<p>A38</p>	<p>Diaspartato de Pasireotida SIGNIFOR®</p>		<p>WO2002/010192 US 7,473,761</p>
<p>A39</p>	<p>Dovitinib</p>		<p>WO 2009/115562 US 8,563,556</p>

A40		 <p>Chemical structure of a complex molecule featuring a pyridine ring substituted with two methyl groups (H₃C), a carbonyl group (C=O), a piperazine ring, and a chlorophenyl group (Cl).</p>	WO 2013/184757
A41		 <p>Chemical structure of a complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methoxy group (H₃C-O), a benzimidazole ring, a piperazine ring, and a difluoromethyl group (CF₂).</p>	WO 2006/122806
A42		 <p>Chemical structure of a complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a methyl group (H₃C), a piperazine ring, a benzimidazole ring, and a sulfonamide group (SO₂).</p>	WO 2008/073687 US 8,372,858

A43		 <p>Chemical structure of compound A43: A central benzene ring is substituted with a fluorine atom (F) at the 4-position and a methyl group (CH₃) at the 3-position. At the 1-position, there is a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is attached to a four-membered ring containing a sulfone group (S=O₂). At the 2-position of the benzene ring, there is an amino group (NH) attached to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring has a chlorine atom (Cl) at the 6-position and is further substituted with a 4-methyl-1H-imidazole-2-ylamino group at the 4-position.</p>	WO 2010/002655 US 8,519,129
A44		 <p>Chemical structure of compound A44: A central benzene ring is substituted with a methyl group (H₃C) at the 3-position and a fluorine atom (F) at the 4-position. At the 1-position, there is a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is attached to a tetrahydropyran ring. At the 2-position of the benzene ring, there is an amino group (NH) attached to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring has a chlorine atom (Cl) at the 6-position and is further substituted with a 4-methyl-1H-imidazole-2-ylamino group at the 4-position.</p>	WO 2010/002655 US 8,519,129
A45		 <p>Chemical structure of compound A45: A central benzene ring is substituted with a methyl group (H₃C) at the 3-position and a fluorine atom (F) at the 4-position. At the 1-position, there is a piperidine ring with a methyl group (H₃C) attached to the nitrogen. At the 2-position of the benzene ring, there is an amino group (NH) attached to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring has a chlorine atom (Cl) at the 6-position and is further substituted with a 4-methyl-1H-imidazole-2-ylamino group at the 4-position.</p>	WO 2010/002655

<p>A46</p>	<p>Valspodar AMDRAY™</p>		<p>EP 296122</p>
<p>A47</p>	<p>Succinato de Vatalanib</p>	 <p>Succinato</p>	<p>WO 98/35958</p>
<p>A48</p>		<p>Inhibidor de IDH</p>	<p>WO2014/141104</p>
<p>A49</p>		<p>Inhibidor de BCR-ABL</p>	<p>WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642</p>
<p>A50</p>		<p>Inhibidor de cRAF</p>	<p>WO2014/151616</p>
<p>A51</p>		<p>Inhibidor competitivo de ERK1/2</p>	<p>PCT/US2014/062913</p>

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se establecen para ayudar en la comprensión de la invención.

Ejemplo 1: Humanización del anticuerpo anti-PD-1, BAP049

- Se humanizó el anticuerpo monoclonal murino anti-PD-1 BAP049. Se obtuvieron las secuencias y muestras de prueba de dieciséis clones BAP049 humanizados con secuencias de región variable únicas. Estos clones se analizaron adicionalmente para determinar sus funciones biológicas (por ejemplo, Unión a antígenos y bloqueo de ligandos), características estructurales y expresión transitoria en células CHO.

Ejemplo 1.1 Tecnología y proceso de humanización.

La humanización de BAP049 se realizó utilizando una colección combinatoria de marcos de región variable (FW) de la línea germinal humana. La tecnología implica transferir las CDR de murino en el marco a una colección de regiones variables humanas (VR) que se han construido mediante la combinación aleatoria de secuencias FW1, FW2 y FW3 de la línea germinal humana. Solo se utilizó una secuencia FW4, que es WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 169) para la cadena pesada (HC) (subgrupo I de Kabat humana HC, No. 21) y FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 208) para la cadena ligera (LC) (Kabat κ subgrupo I, No. 5). La colección de secuencias de VR se fusionó con secuencias de la región constante humana (CR), IgG4 humana (S228P) de HC y CR de κ humana de LC, y la colección resultante de IgG completa se expresó en células CHO para el cribado. El cribado se realizó con sobrenadantes de cultivo de tejido que miden la avidéz de unión en células que expresan antígeno en un formato ELISA de células completas o en FACS.

El proceso de humanización se realizó de manera gradual, comenzando con la construcción y expresión del mAb quimérico apropiado (VR murino, IgG4 (S228P), κ humana), que puede servir como comparador para el cribado de los clones humanizados. Las secuencias de aminoácidos de la región constante para la cadena pesada de IgG4 humana (S228P) y la cadena ligera kappa humana se muestran en la Tabla 3.

La humanización de la VR de LC y HC se realizó en dos etapas independientes. La colección de LC humanizada (huLC) se emparejó con el HC quimérico (VR murino, IgG4 (S228P)) y los mAbs "semihumanizados" resultantes se cribaron para determinar la actividad de unión mediante ELISA. Se seleccionaron los huLC de los clones con una actividad de unión adecuada (\geq unión de mAb quimérico). De manera análoga, la colección de HC humanizado (huHC) se emparejó con la LC quimérica (VR de murino, κ humana) y se cribó la actividad de unión por ELISA. Se seleccionaron los huHC de los clones con actividad de unión apropiada (\geq unión de mAb quimérico).

Las regiones variables del huLC seleccionado y el huHC se secuenciaron luego para identificar el huLC y el huHC con secuencias únicas (algunos clones del proceso de selección inicial pueden compartir el mismo LC o HC). El único huLC y huHC se combinaron al azar para formar una pequeña colección de mAbs humanizados (humAbs), que se expresaron en células CHO y se cribaron sobre células que expresan antígeno en un formato ELISA y FACS. Los clones con actividades de unión que fueron iguales o mejores que la unión del mAb del comparador quimérico son el producto final del proceso de humanización.

Ejemplo 1.2 Secuencia de mAb de murino BAP049

Se determinaron las secuencias de la región variable LC y HC del mAb anti-PD-1 murino. Las secuencias obtenidas de dos análisis independientes fueron idénticas y se muestran en la Figura 1.

El análisis de la línea germinal se realizó y parte del resultado se muestra en la Figura 2A como una alineación de secuencia de aminoácidos. Para la cadena ligera, el gen V es 98.65% idéntico a mIGKV8-19*01F (293/297 nts) y el gen J es 97.30% idéntico a mIGKJ2*01F (36/37 nts). Para la cadena pesada, el gen V es 92.83% idéntico a mIGHV1S22*01F (259/279 nts), el gen J es 82.98% idéntico a mIGHJ3*01F (39/47 nts), y el gen D es mIGHD2 - 14*01F. Como se muestra en la Figura 2B, la secuencia LC del mAb de murino contiene un Cys no emparejada en la posición 102, que está en CDRL3 y surgió a través de una mutación puntual en el gen J2 murino (tac \rightarrow tgc; Y \rightarrow C).

Ejemplo 1.3 Construcción de anticuerpos quiméricos

Se prepararon tres variantes del anticuerpo quimérico que tenían un residuo Cys, Tyr o Ser en la posición 102 de la secuencia LC. Los tres anticuerpos quiméricos, es decir, BAP049-chi (Cys), BAP049-chi (Tyr) y BAP049-chi (Ser) (también conocido como BAP049-chi, BAP049-chi-Y, y BAP049-chi-S, respectivamente), se expresaron en células CHO y se probó su capacidad para competir con el anticuerpo murino marcado para unirse a las células Jurkat que expresan PD-1. Como se muestra en las Figuras 3A-3B, las tres variantes eran indistinguibles en el experimento de competencia. Los resultados muestran que los tres mAb quiméricos (Cys, Tyr, Ser) compiten igualmente bien con la unión del mAb de murino marcado BAP049. La ligera diferencia entre las curvas de mAb quiméricas y la curva de mAb de murino se debe probablemente a los diferentes métodos utilizados para determinar las concentraciones de mAb. La concentración del mAb de murino se determinó mediante la medición de OD280, mientras que las concentraciones de mAb quimérico en los sobrenadantes se determinaron con un ELISA utilizando un estándar IgG4. El residuo de la línea germinal Tyr se seleccionó para anticuerpos humanizados.

Las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera para el mAb quimérico BAP049-chi (Cys) se muestran en la Tabla 1. Las secuencias de nucleótidos de las cadenas pesada y ligera para el mAb quimérico BAP049-chi (Cys) se muestran en la Tabla 1. En BAP049-chi (Tyr) y BAP049-chi (Ser), el residuo Cys no emparejado en la posición 102 de la LC se reemplazó con un residuo Tyr o Ser.

Ejemplo 1.4 Clones de anticuerpos humanizados

Como se muestra en la Figura 4, el proceso de humanización produjo dieciséis clones con afinidades de unión comparables a aquellas del anticuerpo quimérico. Además de los datos de unión, para cada clon, se proporcionaron

las secuencias VR junto con una muestra del mAb. Las muestras se habían preparado mediante transfecciones transitorias de células CHO y se concentraron los sobrenadantes de cultivo de tejido. Las concentraciones de anticuerpos en las soluciones se determinaron mediante un ELISA específico de IgG4.

5 Como se muestra en la Figura 5, los dieciséis clones únicos son combinaciones de cuatro secuencias de HC únicas y nueve secuencias de LC únicas. Para las regiones de HC FW, las secuencias de HC son combinaciones de uno de dos VFW1 diferentes, uno de tres VFW2 diferentes y una de dos secuencias de VFW3 diferentes. Para las regiones LC FW, las secuencias LC son combinaciones de uno de cinco secuencias VFW1 diferentes, una de tres VFW2 diferentes y una de cuatro secuencias VFW3 diferentes. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de los dominios variables de las cadenas pesada y ligera para los clones BAP049 humanizados se muestran en la
10 Tabla 1. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las CDR de las cadenas pesada y ligera de los clones BAP049 humanizados también se muestran en la Tabla 1.

La Figura 5 indica que las muestras variaron en la concentración del mAb, variando de 7.9 µg/mL a 61.5 µg/mL. Estos números fueron representativos de varios experimentos de expresión transitoria.

Ejemplo 1.5 Análisis de clones humanizados.

15 Ejemplo 1.5.1 Análisis de la actividad de unión y especificidad de unión

La actividad de unión y la especificidad se midieron en un ensayo de unión de competencia utilizando una concentración constante de mAb de murino marcado con Alexa 488, diluciones en serie de los mAb de prueba y células 300.19 que expresan PD-1. Las incubaciones con las mezclas de mAb que tienen diferentes relaciones de concentración de mAb de prueba con respecto al mAb marcado fueron a 4°C durante 30 min. El mAb de murino
20 marcado unido se cuantificó luego utilizando una máquina FACS. El experimento fue realizado dos veces. Los resultados se muestran en las Figuras 6A-6B.

Dentro de la precisión del experimento, todos los clones humanizados muestran una actividad similar para competir con la unión del mAb de murino marcado. La actividad también es comparable a la actividad del mAb de murino original y del mAb quimérico. Los MAb fueron clasificados entre sí. Por ejemplo, puede ser un competidor más débil
25 si en ambos experimentos la curva de un determinado clon está a la derecha de la curva del mAb quimérico o puede ser un mejor competidor si la curva de un determinado clon está a la izquierda del mAb quimérico curva. Dicho sistema de clasificación se utilizó en la Figura 7.

Ejemplo 1.5.2 Análisis de secuencia

30 Con base de las características estructurales, los dieciséis mAb humanizados se dividieron en cuatro grupos y se clasificaron de A a E. Los resultados se muestran en la Figura 7.

Ejemplo 1.5.3 Selección de clones humanizados

La Figura 7 resume los datos que se consideraron para la selección de clones humanizados. Se consideraron los datos de expresión (2ª columna), la diversidad en la composición de las regiones variables (3ª columna), clasificaciones relativas en los estudios de unión (4ª y 5ª columnas) y análisis estructural (6ª columna).

35 Los clones seleccionados se probaron adicionalmente para determinar su capacidad para bloquear la unión de PD-L1 y PD-L2 a PD-1 y para mejorar la actividad de las células T en ensayos in vitro con PBMC humanas.

Ejemplo 1.5.4 Bloqueo de unión de ligando

40 El mAb anti-PD-1 murino bloquea la unión de los ligandos naturales PD-L1 y PD-L2 a PD-1 expresados en células a bajas concentraciones. Si los clones humanizados habían preservado la capacidad de bloqueo del mAb de murino original se probó en experimentos comparativos con anticuerpos murinos y quiméricos.

La capacidad de bloqueo de los mAbs se evaluó en un ensayo de unión de competencia utilizando una concentración constante de la proteína de fusión Fc PD-L1-hulgG1 o la proteína de fusión Fc PD-L2-hulgG1, diluciones en serie de los mAbs a analizar y PD-1 Expresando 300.19 células. La incubación se realizó a 4°C durante 30 min. Las proteínas de fusión de ligandos unidos se detectaron con el fragmento F(ab')₂ conjugado con PE
45 de IgG antihumana de cabra que no reconoce los mAbs IgG4 (Southern Biotech 2043-09) y la citometría de flujo. Los resultados se muestran en las Figuras 8A-8B.

Dentro de la precisión de los experimentos, los clones humanizados, el anticuerpo quimérico y el mAb original de murino demostraron una actividad de bloqueo comparable para los ligandos PD-L y PD-L2.

Ejemplo 1.5.5 Análisis de epítipo de células T

50 Los mAb humanizados se analizaron para detectar epítipos de células T utilizando Epibase™. El algoritmo analiza cada péptido posible (cada 10-mer a lo largo de la proteína que avanza en un aminoácido) para unirse a HLA clase II. Se estima la energía libre de unión ($\Delta G_{\text{unión}}$) para cada péptido y calcula una K_D putativa ($\Delta G_{\text{unión}} = RT \ln K_D$).

Luego, los péptidos se marcan como S, M o N para fuertes, medios y no aglutinantes. Los valores de umbral utilizados para esta clasificación son diferentes para cada halotipo.

5 Los datos se normalizaron a una puntuación de riesgo. La puntuación de riesgo general es la suma de todos los epítomos potenciales para todos los alelos probados, ponderada por las afinidades de los péptidos respectivos, pero omitiendo todos los epítomos potenciales en las secuencias de la línea germinal (el valor más bajo es "mejor").

Existen aproximadamente tres categorías de mAbs, derivados de un gran conjunto de mAbs de diferente composición, como se describe a continuación.

10 Puntuación de riesgo de alrededor de 500: mAbs totalmente humanos generados a partir de humanos, ratones "humanizados" y colecciones de fagos ("los valores por debajo de 500 son realmente buenos incluso para anticuerpos completamente humanos"). Los mAb humanizados diseñados específicamente (incluso los CDR) para tener una puntuación baja suelen estar en la categoría de riesgo 500-700.

Puntuación de riesgo alrededor de 900: anticuerpos típicos injertados a CDR, que tienen CDR totalmente de murino con o sin cambios en la región FW; Los mAbs injertados con CDR aprobados son básicamente todos en esta categoría.

15 Puntuación de riesgo alrededor de 1500: mAb quiméricos.

Los resultados para mAbs BAP049 humanizados seleccionados son:

Clon No.	Puntuación de riesgo
01	476
05	479
08	472
09	503
10	583
11	614

20 Los clones humanizados seleccionados tienen puntuaciones bajas. Normalmente, los valores por debajo de 500 indican un bajo riesgo de inmunogenicidad incluso para anticuerpos completamente humanos. Por ejemplo, el mAb humano, adalimumab (Humira®), tiene una puntuación de 654, que es relativamente alto para los mAb humanos (en el extremo superior de la curva de Gauss) pero bajo en comparación con un mAb con injerto de CDR típico.

Resumen y conclusiones

25 El anticuerpo monoclonal murino anti-PD-1, BAP049, se humanizó. La tecnología implica la clonación de las CDR de murino en el marco en una colección ordenada de marcos de regiones variables de la línea germinal humana, expresando la colección de regiones variables clonadas como mAbs humanizados intactos IgG4(S228P) en células CHO, y seleccionar clones que se unen con afinidad comparable o mayor afinidad al objetivo como el mAb original. Por lo tanto, se pidió a las CDR de murino que seleccionaran las secuencias marco adecuadas de la línea germinal humana que conservaran sus conformaciones y, por lo tanto, la afinidad y especificidad de unión del mAb de murino original. Se obtuvieron las secuencias y muestras de prueba de dieciséis mAbs humanizados con secuencias de 30 región variable únicas, que habían pasado una prueba de unión con células CHO transfectadas con PD-1. Estos clones se analizaron adicionalmente para determinar sus funciones biológicas (por ejemplo, Unión a antígenos y bloqueo de ligandos), características estructurales y expresión transitoria en células CHO.

Ejemplo 2 Expresión del anticuerpo anti-PD-1 humanizado, BAP049

35 Se seleccionaron cinco clones humanizados descritos en el Ejemplo 1 para evaluación de la expresión en células de ovario de hámster chino (CHO).

Los vectores de un solo gen (SGV) se construyeron utilizando vectores GS Xceed de Lonza (IgG4proΔk para cadena pesada y Kappa para cadena ligera). Los SGV se amplificaron y se cotransfectaron transitoriamente en células CHOK1SV GS-KO para la expresión a un volumen de 2.8 L.

40 Los cultivos de expresión se recogieron el día 6 después de transfección y se clarificaron por centrifugación y filtración estéril. El sobrenadante del cultivo celular clarificado se purificó utilizando una cromatografía de Proteína A de una sola etapa. El análisis de calidad del producto en forma de SE-HPLC, SDS-PAGE, IEF y LAL se llevó a cabo

utilizando un material purificado a una concentración de 1 mg/ml, que incluye un anticuerpo como muestra de control.

Ejemplo 2.1 Construcción de vectores

GeneArt AG sintetizó las secuencias de las regiones codificantes del dominio variable de cadena ligera y pesada. Las regiones codificantes del dominio variable de cadena ligera se subclonaron en pXC-Kappa y las regiones codificantes del dominio variable de cadena pesada en los vectores pXC-IgG4pro Δ K respectivamente utilizando el sitio de restricción de terminal N Hind III y los sitios de restricción de terminal CBsIWl (cadena ligera) y Apal (cadena pesada). Los clones positivos se cribaron mediante amplificación por PCR (cebadores 1053: GCTGACAGACTAACAGACTGTTCC (SEQ ID NO: 226) y 1072: CAAATGTGGTATGGCTGA (SEQ ID NO: 227)) y se verificaron mediante digestión de restricción (utilizando una digestión doble de EcoRI-HF y HindIII-HF) y secuenciación de nucleótidos del gen de interés.

Ejemplo 2.2 Amplificación de ADN

Se seleccionó una única colonia bacteriana en 15 ml de medio Luria Bertani (LB) (caldo LB, Sigma-Aldrich, L7275) que contenía 50 μ g/ml de ampicilina y se incubó a 37°C durante la noche con agitación a 220 rpm. El cultivo inicial resultante se utilizó para inocular 1 L de medio Luria Bertani (LB) que contenía 50 μ g/ml de ampicilina y se incubó a 37°C durante la noche con agitación a 220 rpm. El ADN del vector se aisló utilizando el sistema QIAGEN Plasmid Plus Gigaprep (QIAGEN, 12991). En todos los casos, la concentración de ADN se midió utilizando un espectrofotómetro Nanodrop 1000 (Thermo-Scientific) y se ajustó a 1 mg/ml con tampón EB (Tris-Cl 10 mM, pH 8.5). La calidad del ADN para los vectores de un solo gen se evaluó midiendo la relación de absorbancia A260/A280. Esto se encontró entre 1.88 y 1.90.

Ejemplo 2.3 Cultivo de células CHOK1SV GS-KO

Las células CHOK1SV GS-KO se cultivaron en medio CD-CHO (Invitrogen, 10743-029) suplementado con glutamina 6 mM (Invitrogen, 25030-123). Las células se incubaron en una incubadora de agitación a 36.5°C, CO₂ al 5%, 85% de humedad, 140 rpm. Las células se subcultivaron rutinariamente cada 3-4 días, se sembraron a 2×10^5 células/ml y se propagaron para tener suficientes células disponibles para la transfección. Las células se descartaron por el pasaje 20.

Ejemplo 2.4 Transfecciones transitorias de células CHOK1SV GS-KO

Las transfecciones transitorias se realizaron utilizando células CHOK1SV GS-KO que habían estado en cultivo durante un mínimo de dos semanas. Las células se subcultivaron 24 h antes de la transfección y la viabilidad celular fue >99% en el momento de la transfección.

Todas las transfecciones se llevaron a cabo mediante electroporación utilizando un Gene Pulse MXCell (BioRad), un sistema basado en placas para la electroporación. Para cada transfección, las células viables se resuspendieron en medios precalentados a 2.86×10^7 células/ml. Se dividieron en alícuotas de 80 μ g de ADN (relación 1:1 de SGV de cadena pesada y ligera) y 700 μ l de suspensión celular en cada cubeta/pozo. Las células se sometieron a electroporación a 300 V, 1300 μ F. Las células transfectadas se transfirieron a medios precalentados en matraces Erlenmeyer y las cubetas/pozos se enjuagaron dos veces con medios precalentados que también se transfirieron a los matraces. Los cultivos celulares transfectados se incubaron en una incubadora de agitación a 36.5°C, CO₂ al 5%, 85% de humedad, 140 rpm durante 6 días. La viabilidad celular y las concentraciones celulares viables se midieron en el momento de la recolección utilizando un contador automático de células Cedex HiRes (Roche).

Ejemplo 2.5 Cromatografía de afinidad de proteína A

El sobrenadante del cultivo celular se recogió y se clarificó mediante centrifugación a 2000 rpm durante 10 minutos, luego se filtró a través de un filtro de membrana PES de 0.22 μ m. El sobrenadante clarificado se purificó utilizando una columna HiTrap MabSelect SuRE preempaquetada de 5 ml (GE Healthcare, 11-0034-94) sobre un purificador AKTA (10 ml/min). La columna se equilibró con fosfato de sodio 50 mM, cloruro de sodio 125 mM, pH 7.0 (tampón de equilibrado) para 5 volúmenes de columna (CV). Después de cargar la muestra, la columna se lavó con 2 CV de tampón de equilibrio seguido de 3 CV de fosfato de sodio 50 mM, cloruro de sodio 1 M, pH 7.0 y un lavado repetido de 2 CV de tampón de equilibrio. El producto se eluyó luego con formato de sodio 10 mM, pH 3.5 sobre 5 CV. Las fracciones eluidas que contenían proteínas se ajustaron inmediatamente al pH 7.2 y se filtraron a través de un filtro de 0.2 μ m.

Se observó un único pico que contenía proteína durante la fase de elución. Se demostró que este pico contenía el mAb, cuando se analizó mediante SE-HPLC y SDS-PAGE. El rendimiento de la proteína recuperada se muestra en la Tabla 5. Los clones se expresaron transitoriamente en un rango de 32.4 a 43.0 mg/L.

TABLA 5 Resumen de rendimiento, título, contenido de monómero y niveles de endotoxinas

ES 2 716 685 T3

Producto	Rendimiento* (mg)	Título* (mg/L)	Contenido de monómero (%)	Niveles de endotoxina (EU/mg)
Clon A	107.5	38.38	93.94	0.04
Clon B	93.8	33.50	95.28	0.63
Clon C	90.7	32.38	97.83	0.04
Clon D	108.9	38.88	96.53	0.35
Clon E	120.4	43.00	97.73	0.14

*Posterior a purificación de proteína A

Ejemplo 2.6 Análisis SE-HPLC

5 Las muestras de anticuerpos purificados de proteína A se analizaron por duplicado mediante SE-HPLC en un sistema de HPLC Agilent serie 1200, utilizando una columna Zorbax GF-250 4 µm 9.4 mm ID × 250 mm (Agilent). Las alícuotas de la muestra a una concentración de 1 mg/ml se filtraron a través de un filtro de 0.2 µm antes de la inyección. Se inyectaron alícuotas de 80 µl respectivamente y se ejecutaron a 1 ml/min durante 15 minutos. Los niveles de agregados solubles se analizaron utilizando el software Chemstation (Agilent).

10 Se obtuvieron los perfiles de cromatografía con tiempo de retención que muestra el porcentaje de las áreas pico detectadas en general para los anticuerpos probados y un anticuerpo de control IgG4. Los productos muestran un pico de proteína único de aproximadamente 8.65 a 8.72 min, comparable al control del anticuerpo IgG4 humano (aproximadamente 8.64 min) y consistente con un anticuerpo monomérico. Se detectaron pequeñas cantidades (hasta aproximadamente 4-5%) de impurezas de mayor peso molecular, consistentes con agregados solubles, en tiempos de retención entre aproximadamente 7.43 y 8.08 min.

Ejemplo 2.7 Análisis SDS-PAGE

15 Las muestras reducidas se prepararon para el análisis al mezclar con el tampón de muestras NuPage 4× LDS (Invitrogen, NP0007) y el agente reductor de muestras NuPage 10x (Invitrogen, NP0009), y se incubaron a 70°C, 10 min. Para muestras no reducidas, se omitieron el agente reductor y la incubación por calor. Las muestras se sometieron a electroforesis en geles pre-moldeados BisPis 4-12% de Bis-Tris Novex de 1.5 mm (Invitrogen, NP0335PK2) con tampón de ejecución NuPage MES SDS bajo condiciones de desnaturalización. Se incluyeron alícuotas de 10 µl del estándar de peso molecular teñido previamente SeeBlue Plus 2 (Invitrogen, LC5925) y un anticuerpo IgG4 de control a 1 mg/ml sobre el gel. Se cargaron 1 µl de cada muestra a 1 mg/ml sobre el gel. Una vez sometidos a electroforesis, los geles se tiñeron con InstantBlue (TripleRed, ISB01L) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las imágenes de los geles teñidos se analizaron en un sistema de formación de imágenes BioSpectrum (UVP).

25 El análisis confirmó la presencia de productos de anticuerpos y buenos niveles de pureza. Bajo condiciones no reductoras, se observó una banda de proteína predominante cercana a 98 K_Da comparable con el anticuerpo IgG4 de control. El anticuerpo IgG4 de control y un clon probado muestran una banda más débil adicional correspondiente a un medio anticuerpo de cadena ligera más pesada a aproximadamente 70 K_Da bajo condiciones no reductoras. Esto se espera para el anticuerpo de control. Se observaron dos bandas bajo condiciones reductoras compatibles con el tamaño de pesado (cerca de la posición del marcador de 49 K_Da) y cadenas ligeras (cerca de la posición del marcador de 28 K_Da) y comparables con las bandas encontradas para el anticuerpo de control IgG4.

Ejemplo 2.8 Análisis Iso-Eléctrico de Enfoque (IEF)

Las muestras no reducidas de anticuerpo purificado de proteína A se sometieron a electroforesis como se describe a continuación.

35 Se sometieron a electroforesis 5 µg de muestras purificadas de Proteína A en un gel Novex pH 3-10 de 1.0 mm (Invitrogen, EC66552BOX) utilizando las condiciones de funcionamiento recomendadas por los fabricantes. Se incluyó sobre el gel una alícuota de 10 µl de marcadores IEF de pH 3-10 (Invitrogen, 39212-01). Una vez sometidos a electroforesis, los geles se fijaron con una solución de TCA al 10% durante 30 minutos y luego se tiñeron con InstantBlue (TripleRed, ISB01L) durante la noche a temperatura ambiente. Las imágenes de los geles teñidos se analizaron sobre un sistema de formación de imágenes BioSpectrum (UVP).

40 Como se muestra en la Tabla 6, los clones probados muestran isoformas de carga entre marcadores de pH 7.4 y 8.0. Las isoformas de carga detectadas son ligeramente más básicas que las pI calculadas teóricamente para estos anticuerpos que se predijeron entre 6.99 y 7.56. El cambio general hacia isoformas de carga más básicas sugiere la presencia de modificaciones postraduccionales, tales como glicosilación sobre las moléculas. El clon C y el clon E

muestran isoformas de carga comparables, lo que también es consistente con que el pI calculado teóricamente es el mismo para ambos (6.99). El anticuerpo IgG4 de control se comportó como se esperaba.

TABLA 6 Isoformas de carga detectadas por el análisis IEF de Novex

Producto	pI de isoforma de carga predominante*	Isoformas de carga ácida	Isoformas de carga básica
Clon A	7.6	2x; 7.5 s 7.55	7.7
Clon B	7.75	2x; 7.5 s 7.6	7.8
Clon C	7.5	2x; 7.4 s 7.5	7.55
Clon D	8.0	7.9	8.1
Clon E	7.5	2x; 7.4 s 7.5	7.55

* las lecturas de pI se estiman a partir de las posiciones de tinción correlacionadas con el marcador IEF 3-10.

5 Ejemplo 2.9 Análisis de endotoxinas

Los niveles de endotoxinas de proteínas purificadas se midieron en concentraciones finales (hasta 3.44 mg/ml) utilizando un instrumento Endosafe-PTS, un método basado en cartuchos basado en el ensayo LAL (Charles River).

Como se muestra en la Tabla 5, se encontró que el contenido de endotoxinas variaba entre 0.04 y 0.63 EU/mg.

Conclusión

10 Se construyeron vectores de expresión de un solo gen GS para mAbs anti-PD-1 humanizados seleccionados y se utilizaron para transfectar transitoriamente células CHOK1SV GS-KO. 2.6 a 2,8 litros de cultivo de expresión se incubaron bajo condiciones estándar durante 6 días y el sobrenadante del cultivo celular resultante se purificó utilizando cromatografía de proteína A. Los títulos posteriores a la purificación se indican en la Tabla 5 y se encontró que variaban entre 32.38 y 43.0 mg/L. Los rendimientos recuperados van desde 90.7 a 120.4 mg.

15 El análisis de SDS-PAGE y SE-HPLC indicó que la presencia de una pequeña cantidad (hasta el 6.06%) de agregados solubles presentes en los productos es predominantemente consistente con el anticuerpo dimérico para el mAb. Los mAb también mostraron impurezas de mayor peso molecular en tiempos de retención consistentes con aquellos de los anticuerpos triméricos.

20 El enfoque isoeléctrico detectó varias isoformas de carga para todos los mAbs. Los mAb mostraron isoformas generalmente más básicas cuando se basan en pI teóricamente calculadas para estas moléculas, lo que indica algún nivel de modificación posterior a la traducción. Se encontró que los mAb eran comparables a sus valores de pI calculados teóricamente.

Los niveles de endotoxinas para todas las muestras se midieron antes de la entrega de las muestras y se encontró que estaban por debajo de 0.63 EU/mg.

25 Ejemplo 3 Caracterización de anticuerpos anti-PD-1 de murino y humanizados

Ejemplo 3.1 Caracterización del anticuerpo anti-PD-1 de murino

Se investigó la afinidad de unión del anticuerpo anti-PD-1 de murino BAP049 a PD-1. El anticuerpo anti-PD-1 murino se une a la proteína de fusión PD-1-Ig humana con una K_D de 0.04 nM según se mide por ELISA. Como lo muestran los análisis FACS, el anticuerpo anti-PD-1 de murino se une a las células Jurkat transfectadas con PD-1 humano con una K_D de 0.06 nM, a las células T de cynomolgus (por ejemplo, células T CD4 activadas CD3/CD28) con una K_D de 0.4 nM, y a las células transfectadas con cynomolgus PD-1 con una K_D de 0.6 nM.

35 La actividad de bloqueo del anticuerpo anti-PD-1 murino BAP049 se examinó mediante ensayos de unión de competencia. El anticuerpo anti-PD-1 murino bloqueó la unión de PD-L1 a células 300.19 que expresan PD-1 humano con una IC50 de 0.3 nM. Bloqueó la unión de PD-L2 a las células 300.19 que expresan PD-1 humana con una IC50 de 0.9 nM.

Se probó el efecto del anticuerpo BAP049 anti-PD-1 murino sobre la expresión de interferón gamma (IFN- γ). El anticuerpo anti-PD-1 murino dio como resultado un aumento de 2.3 ± 1.1 veces en la expresión de IFN- γ en células estimuladas con anti-CD3 (0.1 μ g/ml), un aumento de 2.5 ± 2.0 veces en células estimuladas con enterotoxina B estafilocócica (SEB) (3 μ g/mL), y un aumento de 2.8 ± 0.8 veces en las células estimuladas con péptidos CMV.

También se encontró que el anticuerpo anti-PD-1 murino BAP049 aumenta la proliferación de células T CD8⁺ activadas con péptidos de CMV, como lo indican los porcentajes de células CD8⁺ que pasaron a través de por lo menos cierto número (n) de divisiones celulares (por ejemplo, n=2, 4, 6).

Ejemplo 3.2 Caracterización del anticuerpo anti-PD-1 humanizado

5 Afinidad y especificidad de unión

La unión de un anticuerpo anti-PD-1 humanizado de ejemplo en la proteína PD-1 humana se midió utilizando el método de Biacore. Los resultados son: $K_a = 2.78 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$; $K_D = 2.13 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$; $K_D = 0.0827 \pm 0.005505 \text{ nM}$.

10 La unión del mismo anticuerpo anti-PD-1 humanizado sobre células 300.19 humanas que expresan PD-1 se midió utilizando un análisis FACS. El resultado muestra que el anticuerpo anti-PD-1 (IgG4 humano) se une con alta afinidad a PD-1 humano en comparación con un control de isotipo IgG4 humano.

Se encontró que el anticuerpo anti-PD-1 humanizado de ejemplo exhibía una alta afinidad por la proteína PD-1 de cynomolgus y las células 300.19 que expresan PD-1 de cynomolgus. Según lo medido por el método de Biacore, el anticuerpo anti-PD-1 se une a cynomolgus PD-1 con una K_D de $0.093 \pm 0.015 \text{ nM}$. La afinidad de unión al cynomolgus PD-1 es comparable a su afinidad de unión al PD-1 humano.

15 Los análisis de unión adicionales muestran que el anticuerpo anti-PD-1 humanizado de ejemplo no tiene reactividad cruzada con PD-1 de ratón ni reactividad cruzada con la estirpe celular original.

Bloqueo de interacciones entre PD-1 y sus ligandos

20 Se examinó la capacidad del anticuerpo anti-PD-1 humanizado de ejemplo para bloquear las interacciones entre PD-1 y sus dos ligandos conocidos, PD-L1 y PD-L2. Los resultados muestran que el anticuerpo anti-PD-1 bloqueó la unión de PD-L1 y PD-L2 sobre células 300.19 humanas que expresan PD-1 en comparación con el control de isotipos de IgG4 humano y ningún control de anticuerpos. El anticuerpo anti-PD-1 bloqueó la unión de PD-L1 sobre células 300.19 con un IC50 de $0.94 \pm 0.15 \text{ nM}$. El mismo anticuerpo bloqueó la unión de PD-L2 sobre células 300.19 con un IC50 de $1.3 \pm 0.25 \text{ nM}$.

Actividad celular

25 La capacidad del anticuerpo anti-PD-1 humanizado de ejemplo para potenciar la expresión de IL-2 estimulada por enterotoxina B estafilocócica (SEB) se probó en un ensayo ex vivo de sangre humana. La sangre completa humana diluida se incubó con el anticuerpo anti-PD-1 en presencia o ausencia de SEB a 37°C durante 48 horas antes de la medición de IL-2. El resultado muestra que el anticuerpo anti-PD-1 aumentó la expresión de IL-2 estimulada por SEB en 2.28 ± 0.32 veces en comparación con un control de isotipo IgG4 humano ($25 \mu\text{g/ml}$ de SEB; n=5 donantes).

30 Ejemplo 4 Selección de pacientes con base en el estado de PD-L1/CD8/IFN- γ

35 Para cada uno de los diversos tipos de cáncer, las muestras de múltiples pacientes se probaron para determinar el estado de PD-L1/CD8/IFN- γ . Cada muestra se clasificó como: triple negativa para PD-L1/CD8/IFN- γ , positiva simple o doble para estos marcadores, o triple positiva para estos marcadores. La Figura 11 muestra que, en este experimento, dentro de una población de pacientes, los siguientes tipos de cáncer son con frecuencia triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- γ : cáncer de pulmón (epidermoide), cáncer de pulmón (adenocarcinoma), cáncer de cabeza y cuello, cáncer cervical (epidermoide), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, melanoma y cáncer de nasofaringe. Los pacientes que tienen estos tipos de cáncer son buenos candidatos para la terapia con anticuerpos anti-PD-1 y terapias combinadas como se describe en este documento. La probabilidad de un tratamiento exitoso puede mejorarse aún más al determinar qué pacientes son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- γ , y tratar a los pacientes triple positivos con anticuerpos anti PD-1 y terapias de combinación como se describe en este documento.

45 La Figura 12 muestra que, dentro de una población de pacientes, los siguientes tipos de cáncer rara vez son triple positivos para cáncer de mama PD-L1/CD8/IFN- γ : ER+ y cáncer de páncreas. En particular, incluso en los cánceres que generalmente no son positivos para PD-L1/CD8/IFN- γ , se puede aumentar la probabilidad de un tratamiento exitoso al determinar qué pacientes son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- γ y tratar los pacientes triple positivos con anticuerpos anti-PD-1 y terapias combinadas como se describe en el presente documento.

50 La Figura 13 muestra la proporción de pacientes con cáncer de mama que son triple positivas para PD-L1/CD8/IFN- γ . Teniendo en cuenta el cáncer de mama en general, la proporción de positivos triples es algo baja. Sin embargo, cuando uno se enfoca solo en el cáncer de mama IM-TN, se puede observar que un porcentaje mucho mayor de pacientes es triple positivo para PD-L1/CD8/IFN- γ . El cáncer de mama IM-TN es particularmente difícil de tratar con terapias convencionales. El descubrimiento de que el cáncer de mama IM-TN a menudo es triple positivo para PD-L1/CD8/IFN- γ abre nuevas vías de terapia para este cáncer con anticuerpos anti-PD-1 y terapias de combinación como se describe en este documento.

La Figura 14 muestra la proporción de pacientes con cáncer de colon que son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- γ . Considerando el cáncer de colon en general, la proporción de triple positivo es algo baja. Sin embargo, cuando uno

se enfoca solo en el cáncer de mama MSI-alto (alta inestabilidad de microsatélite), se puede observar que un porcentaje mucho mayor de pacientes es triple positivo para PD-L1/CD8/IFN- γ . Los niveles de MSI se pueden ensayar utilizando, por ejemplo, métodos basados en PCR disponibles comercialmente.

- 5 Las muestras de cáncer gástrico se analizaron para determinar los niveles de PD-L1/CD8/IFN- γ (datos no mostrados). Se encontró que en los cánceres gástricos con MSI alto o EBV+, aproximadamente el 49% eran positivos para PD-L1, y una alta proporción de células positivas para PD-L1 eran triple positivas para PD-L1/CD8/IFN- γ . También se encontró que una proporción de células positivas para PD-L1 y células positivas para PD-L1/CD8/IFN- γ también eran positivas para PIK3CA. Este descubrimiento sugiere que estos cánceres se pueden tratar con un anticuerpo PD-1, opcionalmente en combinación con un agente terapéutico PIK3.
- 10 Las muestras de CRC con MSI alto se analizaron para una combinación de marcadores (datos no mostrados). Se encontró que en las muestras de CRC con MSI alto, una alta proporción de las muestras de PD-L1/CD8/IFN- γ también son positivas para LAG-3, PD-1 (también llamada PDCD1), RNF43 y BRAF. Este hallazgo sugiere que estos cánceres se pueden tratar con un anticuerpo PD-1, opcionalmente en combinación con un agente terapéutico que objetiva uno o más de LAG-3, PDCD1, RNF43 y BRAF.
- 15 Se probaron los cánceres de pulmón de células epidermoides para una combinación de marcadores (datos no mostrados). Se encontró que en las muestras de cáncer de pulmón de células epidermoides, una alta proporción de las muestras PD-L1/CD8/IFN- γ también son positivas para LAG-3. Este descubrimiento sugiere que estos cánceres se pueden tratar con un anticuerpo PD-1, opcionalmente en combinación con un agente terapéutico que objetiva LAG-3, por ejemplo, un anticuerpo LAG-3.
- 20 Los cánceres papilares de la tiroides se probaron para detectar una combinación de marcadores que incluyen la mutación BRAF V600E (datos no mostrados). Se encontró que una alta relación de muestras de cáncer de tiroides que son positivas para PD-L1 también son positivas para BRAF V600E. Este hallazgo sugiere que estos cánceres se pueden tratar con un anticuerpo PD-1, opcionalmente en combinación con un agente terapéutico que objetiva BRAF.

Ejemplo 5 Selección de pacientes con base en el estado de PD-L1

- 25 Para permitir un amplio examen de las indicaciones de cáncer para las terapias basadas en PD-1/PD-L1, evaluamos la expresión de PD-L1 tanto a nivel de proteína como de ARNm en cánceres humanos, incluidos los tumores pulmonares y hepáticos.

30 La expresión de la proteína PD-L1 se evaluó en un conjunto de adenocarcinoma (ACA) de pulmón de células no microcíticas (NSCLC) fijadas con parafina fijadas con formalina, carcinoma de células epidermoides (CPC) del NSCLC y tumores de carcinoma hepatocelular (CHC) mediante inmunohistoquímica (IHC). La expresión de PD-L1 se puntuó de forma semicuantitativa mediante una metodología manual de histo-puntuación (puntuación H) basada en la intensidad de la tinción y el porcentaje de células tumorales positivas. En nuestro análisis de IHC, la positividad de PD-L1 (PD-L1+) se definió como una puntuación H ≥ 20 . En paralelo, los datos de expresión de ARNm de PD-L1 se examinaron de The Cancer Genome Atlas (TCGA) en estas mismas indicaciones (503 NSCLC ACA, 489 NSCLC SCC y 191 HCC) y se analizaron al comparar la expresión en tejidos normales emparejados de TCGA.

40 Con el análisis RNAseq, los datos se calcularon como \log_2 (RPKM+0.1) después de la normalización de RSEM, utilizando tuberías OmicSoft RNASeq a través de las indicaciones de tumores TCGA. La expresión de PD-L1 se eleva en NSCLC ACA y SCC, en relación con aquel de HCC. Al superponer las distribuciones y comparar los niveles de expresión en todas las indicaciones en TCGA, clasificamos los perfiles de sobreexpresión para PD-L1 y encontramos que la cohorte de TCGA HCC tenía niveles de ARNm de PD-L1 muy reducidos, con un nivel medio de -0.8 comparado con 1.3 para ACA y 1.5 para SCC, lo que equivale a un cambio de más de 2 veces en la expresión de nivel medio. Con RNAseq, nuestro análisis define el 50% del adenocarcinoma NSCLC, el 54% del carcinoma de células epidermoides NSCLC y el 6% de HCC como expresores altos para PD-L1.

45 La expresión de la proteína PD-L1 en células tumorales se midió en 45 muestras de adenocarcinoma de pulmón (ACA), 47 muestras de carcinoma de células epidermoides de pulmón (SCC) y 36 muestras de carcinoma hepatocelular (HCC). 16/45 (35.6%) de ACA de pulmón, 21/47 (44.7%) de SCC de pulmón fueron PD-L1 positivos. Por el contrario, la positividad de PD-L1 se observó en solo 2/36 (5.6%) de muestras de CHC.

50 En resumen, con el análisis de IHC y RNAseq en conjuntos de muestras grandes e independientes de NSCLC humano y HCC, hemos encontrado que la expresión de PD-L1 está más enriquecida en NSCLC que en HCC. Dentro del NSCLC, hay hallazgos comparables entre el adenocarcinoma y los carcinomas de células epidermoides. Es importante destacar que, entre el gran número de muestras (128 para IHC y 1183 para RNAseq) en las 3 indicaciones, se observa una muy buena concordancia entre los análisis basados en proteínas y en ARNm. Nuestro hallazgo establece así la base para la minería de datos basada en ARNm a gran escala en TCGA para indicaciones y segmentos de pacientes que pueden enriquecerse para las respuestas a las terapias inmunitarias basadas en PD-1/PD-L1.

Ejemplo 6 Efectos de los agentes objetivados sobre la modulación PD-L1

- Este ejemplo evalúa los efectos de los agentes terapéuticos seleccionados (por ejemplo, un inhibidor de cMET, un inhibidor de MEK, un inhibidor de BRAF y un inhibidor de ALK) sobre la modulación de PD-L1 (CD274). El compuesto A17 se puede preparar como se divulga en el Ejemplo 21 de la Patente de Estados Unidos No. 8,420,645. Los siguientes compuestos: Compuesto A18 (fosfato de ruxolitinib), Compuesto A23 (ceritinib), Compuesto A34 (Binimetinib) y Compuesto A29 (Encorafenib) están disponibles de Novartis AG, Basilea, Suiza. Los agentes terapéuticos seleccionados se examinaron mediante PCR en tiempo real y citometría de flujo en los niveles de PD-L1. Se observó una inhibición significativa de PD-L1 por el Compuesto A17, el Compuesto A18, el Compuesto A34, el Compuesto A29 y el Compuesto A23 en células tumorales.
- Regulación por disminución del compuesto A17 de la proteína PD-L1 en células de cáncer de pulmón de células no microcíticas
- La expresión de PD-L1 (CD274) se analizó en estirpes celulares de cáncer tratadas con el Compuesto A17. Las células se obtuvieron de ATCC y se cultivaron in vitro siguiendo las instrucciones de ATCC. Las estirpes celulares utilizadas se caracterizaron previamente por el Proyecto de Enciclopedia de estirpes celulares de cáncer (<http://www.broadinstitute.org/ccl/home>).
- Las células colocadas en placas de cultivo de seis pozos se trataron con el Compuesto A17 a diferentes concentraciones (10 nM, 100 nM y 1000 nM) durante 24, 48 y 72 horas. Se utilizó una cantidad igual de vehículo (DMSO) como control. Las células se lavaron con PBS y luego se recogieron utilizando un raspador de células.
- Para cada reacción, se tiñeron $0.5-1 \times 10^6$ células con 20 μ L de anticuerpo PD-L1-PE monoclonal antihumano, clon M1H1 (BD) durante 30-60 minutos a 4°C. Las células se lavaron dos veces y los datos se adquirieron utilizando un software Canto II con FACSDiva (BD Bioscience). El análisis de los datos se realizó utilizando el software FlowJo (Tree Star). La intensidad de la fluorescencia media (MFI) se determinó mediante activación sobre células individuales. Se utilizaron células sin teñir como control de activación.
- El tratamiento in vitro de células EBC-1 (cáncer de pulmón de células no microcíticas (NSCLC) con amplificación de cMET) con el Compuesto A17 condujo a una importante regulación por disminución de la expresión superficial de PD-L1 observada por citometría de flujo (Figura 15). Los resultados presentados en este documento sugieren que el Compuesto A17 funciona como un inhibidor de PD-L1/PD-1.
- El Compuesto A17, Compuesto A34, Compuesto A18, Compuesto A29 y Compuesto A23 regulan por disminución el ARNm de PD-L1
- Se desarrollaron ensayos de PCR TaqMan RT para detectar cambios en los niveles de expresión de PD-L1 (CD274) en estirpes celulares y tumores de xenoinjerto. Se aisló ARNm de gránulos de células congeladas o fragmentos de tumores utilizando el kit Qiagen RNeasy Mini. El ARN aislado se congeló a -80°C. Se comprobó la calidad del ARN y el ARN se cuantificó utilizando un bioanalizador Agilent 2100 siguiendo el protocolo para el kit nano Agilent RNA 6000. Se preparó ADNc utilizando un kit de ARN de alta capacidad para ADNc (Applied Biosystems).
- Las reacciones de PCR en tiempo real se llevaron a cabo en un volumen total de 20 μ l, que incluyen 10 μ l de la mezcla maestra de PCR Universal (Applied Biosystems), 1 μ l del conjunto de sonda/cebador PD/L1 (CD274) humana (Applied Biosystems) y 8 μ l de ADNc. Cada muestra se realizó por triplicado. La cantidad de ADNc producido a partir de 25-50 ng de ARN en la reacción de transcripción inversa se utilizó en cada reacción de PCR. Debido a la diferencia en los niveles de ARNm entre PD-L1 y GAPDH, las dos reacciones de PCR en tiempo real se realizaron en tubos separados utilizando la misma cantidad de ADNc. La reacción de PCR en tiempo real se realizó en el Ciclo Térmico C1000 (BioRad) con el programa del ciclo de la siguiente manera: una incubación de 10 minutos a 95°C seguida de 40 ciclos de 95°C durante 15 segundos y 60°C durante 1 minuto. Una vez completada la reacción, el Ct promedio de PD-L1 se normalizó en relación con cada valor de Ct a partir de la reacción de referencia de GAPDH. Cada valor logarítmico normalizado se convirtió en un valor lineal.
- La inhibición de la expresión de PD-L1 (ARNm) por el Compuesto A17 se observó en un xenoinjerto del tumor Hs.746.T (célula de cáncer gástrico con amplificación y mutación de cMET) (Figura 16). La inhibición del ARNm de PD-L1 por el Compuesto A23 se observó en H3122 (cáncer de pulmón de células no microcíticas (NSCLC) con translocación de ALK) in vitro (Figura 17). La regulación por disminución del ARNm de PD-L1 por el Compuesto A29 y el Compuesto A34 se observó en los modelos de xenoinjerto tumoral que tienen tumores LOXIMV1 (melanoma mutante BRAF, Figura 18) y HEYA8 (cáncer de ovario mutante KRAF, Figura 19), respectivamente. La regulación por disminución del ARNm de PD-L1 por el Compuesto A18 se observó en los modelos de xenoinjerto tumoral que portan UKE-1 (línea de neoplasma mieloproliferativa (NMP) con mutación JAK2V617F, Figura 20).
- Los resultados presentados en este documento demuestran el papel del Compuesto A17, el Compuesto A34, el Compuesto A18, el Compuesto A29 y el Compuesto A23 en la regulación de las moléculas de punto de control inmunitario en el cáncer. La inhibición observada de la expresión de PD-L1 por estos agentes sugiere que estos agentes dirigidos pueden tener actividades inmunomoduladoras, además de sus efectos sobre la señalización del cáncer. Por lo tanto, los resultados presentados en este documento sugieren que la administración de agentes dirigidos con inhibidores de los inhibidores del punto de control inmunitario tales como PD-1, PD-L1, LAG-3 y/o TIM-3 logrará una reversión más potente de la supresión inmunitaria mediada por el punto de control inmunitario.

Listado de secuencias

[0717]

<110> NOVARTIS AG

DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.

5 PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLAGE

<120> Moléculas de anticuerpo para PD-1 y usos de las mismas

<130> C2160-7000WO

<140>

<141>

10 <150> 62/094,834

<151> 2014-12-19

<150> 62/059,676

<151> 2014-10-03

<150> 61/931,512

15 <151> 2014-01-24

<160> 237

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

25 <400> 1

Thr Tyr Trp Met His
1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 2

ES 2 716 685 T3

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

Asn

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 3

Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
1 5

10

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 4

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
1 5

20 <210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 5

Tyr Pro Gly Thr Gly Gly
1 5

<210> 6

30 <211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 6

```

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100         105         110

Val Thr Val Ser Ala
115
    
```

<210> 7

<211> 351

10 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

15 <400> 7

ES 2 716 685 T3

caggtccagc tgcagcaacc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60
 tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120
 cctggacaag gcottgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180
 gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240
 atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300
 actgggacgg gagcttattg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 8

<211> 117

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 8

10

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

<210> 9

<211> 351

<212> ADN

ES 2 716 685 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

5 <400> 9

```

cagggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg      60
tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcaactgggt gaggcagagg      120
cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc      180
gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac      240
atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact      300
actgggacgg gagcttattg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a                351
    
```

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 10

```

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu
 1           5           10           15
    
```

15 Thr

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 11

```

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1           5
    
```

25 <210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

5 <400> 12

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr
1 5

<210> 13

<211> 13

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 13

Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe
1 5 10

15

<210> 14

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 14

Trp Ala Ser

1

25 <210> 15

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 15

ES 2 716 685 T3

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys
1 5

<210> 16

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 16

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

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

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

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

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

10

<210> 17

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 17

ES 2 716 685 T3

gacattgtga tgaccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggctact 60
 atgagctgca agtccagtc gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
 tggtagcagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180
 gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240
 atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300
 ccgtgcacgt tcggaggggg gaccaagctg gaaataaaa 339

<210> 18

<211> 117

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 18

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

10

<210> 19

<211> 351

<212> ADN

ES 2 716 685 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

5 <400> 19

```

caggtccagc tgcagcagcc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg      60
tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg      120
cctggacaag gccttgagtg gattggaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc      180
gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac      240
atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact      300
actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga cCGTGTCTC C      351
    
```

<210> 20

<211> 444

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 20

```

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100         105         110
    
```

15

ES 2 716 685 T3

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
 210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
 340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

ES 2 716 685 T3

355 360 365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 21

<211> 1332

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 21

ES 2 716 685 T3

cagggtccagc tgcagcagcc tgggtctgag ctggtgagge ctggagcttc agtgaagctg 60
 tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgactgggt gaggcagagg 120
 cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactgggtg ttctaacttc 180
 gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240
 atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300
 actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttcacc 360
 aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgetccagga gcacctccga gagcacagcc 420
 gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480
 ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtctc aggactctac 540
 tcctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttg gcacgaagac ctacacctgc 600
 aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660
 ccccatgcc caccgtgcc agcacctgag ttctggggg gaccatcagt ctctctgttc 720
 cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggacce ctgaggtcac gtgctggtg 780
 gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960
 tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020
 cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080
 agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200
 ttcttctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggagg gaatgtcttc 1260
 tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctcctg 1320
 tctctgggta aa 1332

<210> 22

<211> 117

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 22

ES 2 716 685 T3

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

<210> 23

<211> 351

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 23

cagggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60
 tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgactgggt gaggcagagg 120
 cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180
 gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240
 atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300
 actgggacgg gagcttattg gggccagggc accacogtga cogtgtctc c 351

10

<210> 24

<211> 113

<212> PRT

ES 2 716 685 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 24

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

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

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

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

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 25

<211> 339

<212> ADN

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 25

ES 2 716 685 T3

```

gacattgtga tgaccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact      60
atgagctgca agtccagtca gagtctgta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc      120
tgggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg      180
gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc      240
atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat      300
ccgtgcacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa                               339

```

<210> 26

<211> 220

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 26

```

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
                20                               25                               30

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

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

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

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
                100                               105                               110

```

10

ES 2 716 685 T3

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 27

<211> 660

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 27

ES 2 716 685 T3

gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60
atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
tgggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactggtga tcttctgggc atccactagg 180
gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240
atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300
ccgtgcacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct 360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540
ctcagcagca cctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 28

<400> 28

000

5 <210> 29

<400> 29

000

<210> 30

<211> 444

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

15 <400> 30

ES 2 716 685 T3

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

ES 2 716 685 T3

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

ES 2 716 685 T3

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 31

<211> 1332

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 31

ES 2 716 685 T3

caggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60
 tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120
 cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatoctg gtactgggtg ttctaacttc 180
 gatgagaagt tcaaaaacag gacctactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240
 atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac totgocgtct attactgtac aagatggact 300
 actgggacgg gagcttattg gggccagggc accacogtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360
 aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420
 gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480
 ggcgcctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggtgtcc tacagtctc aggactctac 540
 tcctcagca gcgtgggtgac cgtgcctcc agcagcttg gcacgaagac ctacacctgc 600
 aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660
 cccccatgcc caccgtgcc agcacctgag ttcttggggg gaccatcagt ctctctgttc 720
 cccccaaaac ccaaggacac totcatgatc tcccgacc ctaggtcac gtgcgtggtg 780
 gtggacgtga gccaggaaga ccccaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaagggtg 960
 tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020
 cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080
 agcctgacct gcctgggtcaa aggcttctac ccagcgcaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200
 ttcttctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggagg gaatgtcttc 1260
 tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320
 tctctgggta aa 1332

<210> 32

<211> 9

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

10 <400> 32

ES 2 716 685 T3

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 33

<211> 6

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 33

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr
1 5

10

<210> 34

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 34

ES 2 716 685 T3

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30

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

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

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 35

<211> 339

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 35

gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtc gagtctgta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtagcagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

10 ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 36

<211> 220

ES 2 716 685 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 36

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

ES 2 716 685 T3

50		55		60											
Pro 65	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly 70	Ser	Gly	Ser	Val	Thr 75	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr 80
Ile	Ser	Ser	Val	Gln 85	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala 90	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln 95	Asn
Asp	Tyr	Ser	Tyr 100	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly 105	Gln	Gly	Thr	Lys	Val 110	Glu	Ile
Lys	Arg	Thr 115	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val 120	Phe	Ile	Phe	Pro 125	Pro	Ser	Asp
Glu	Gln 130	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr 135	Ala	Ser	Val	Val	Cys 140	Leu	Leu	Asn	Asn
Phe 145	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala 150	Lys	Val	Gln	Trp	Lys 155	Val	Asp	Asn	Ala	Leu 160
Gln	Ser	Gly	Asn 165	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr 170	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys 175	Asp
Ser	Thr	Tyr	Ser 180	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu 185	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala 190	Asp	Tyr
Glu	Lys	His 195	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys 200	Glu	Val	Thr	His	Gln 205	Gly	Leu	Ser
Ser 210	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe 215	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys 220				

<210> 37

<211> 660

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 37

ES 2 716 685 T3

gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60
atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
tggtagcagc agaaaccagg gcagcctcct aaactggtga tcttctgggc atccactagg 180
gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240
atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct 360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gtttcaacag gggagagtgt 660

<210> 38

<211> 117

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 38

ES 2 716 685 T3

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

<210> 39

<211> 351

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 39

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60
 tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120
 actggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180
 gatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300
 actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

10

<210> 40

<211> 444

<212> PRT

ES 2 716 685 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 40

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

ES 2 716 685 T3

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
 210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
 340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

ES 2 716 685 T3

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc	60
tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcaactgggt gcgacaggcc	120
actggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactgggtg ttctaacttc	180
gatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact	300
actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc	360
aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc	420
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca	480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtctc aggactctac	540
tcctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttg gcacgaagac ctacacctgc	600
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt	660
cccccatgcc caccgtgcc agcacctgag ttcttggggg gaccatcagt cttcctgttc	720
cccccaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggacc ctgaggtcac gtgctgtgtg	780
gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag	840
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc	900
agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaagggtg	960
tccaacaaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc	1020
cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc	1080
agcctgacct gcctgggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc	1140
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc	1200
ttcttctct acagcaggct aaccgtggac aagagcagg ggcaggagg gaatgtcttc	1260
tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg	1320
tctctgggta aa	1332

<210> 42

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 42

ES 2 716 685 T3

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30

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

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 43

<211> 339

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 43

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc      60
ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc      120
tggtagcagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg      180
gaatctgggg tcccatcaag gttcagcggc agtggatctg ggacagaatt cactctcacc      240
atcagcagcc tgcagcctga tgattttgca acttattact gtcagaatga ttatagttat      300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa                                339
    
```

10

<210> 44

<211> 220

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 44

ES 2 716 685 T3

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 45

<211> 660

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

ES 2 716 685 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 45

gaaattgtgt	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	agtccagtca	gagtctgtta	gacagtggaa	atcaaaagaa	cttcttgacc	120
tggtaccagc	agaaacctgg	ccaggctccc	aggctcctca	tctattgggc	atccactagg	180
gaatctgggg	tcccatcaag	gttcagcggc	agtggatctg	ggacagaatt	cactctcacc	240
atcagcagcc	tgcagcctga	tgatthttgca	acttattact	gtcagaatga	ttatagttat	300
ccgtacacgt	tcggccaagg	gaccaaggtg	gaaatcaaac	gtacggtggc	tgaccatct	360
gtcttcatct	tcccgccatc	tgatgagcag	ttgaaatctg	gaactgcctc	tgttgtgtgc	420
ctgctgaata	acttctatcc	cagagaggcc	aaagtacagt	ggaaggtgga	taacgcctc	480
caatcgggta	actcccagga	gagtgtcaca	gagcaggaca	gcaaggacag	cacctacagc	540
ctcagcagca	ccctgacgct	gagcaaagca	gactacgaga	aacacaaagt	ctacgctgc	600
5 gaagtcaccc	atcagggcct	gagctcgccc	gtcacaaaga	gcttcaacag	gggagagtgt	660

<210> 46

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 46

ES 2 716 685 T3

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

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

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

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
 50 55 60

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

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 47

<211> 339

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 47

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgca agtccagtca gagtctgta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
 tggtagcagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180
 gaatctggga tcccacctcg attcagtggc agcgggatg gaacagattt taccctcaca 240
 attaataaca tagaatctga ggatgctgca tattacttct gtcagaatga ttatagttat 300
 ccgtacacgt tccggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

10

<210> 48

<211> 220

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 48

```

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

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

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

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
          50           55           60

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

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
          100          105          110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
          115          120          125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130          135          140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145          150          155          160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
          165          170          175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
          180          185          190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
          195          200          205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
          210          215          220

```

ES 2 716 685 T3

<210> 49

<211> 660

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 49

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgca agtccagtca gagtctgta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc	120
tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg	180
gaatctggga tcccacctcg attcagtggc agcgggatg gaacagattt tacctcaca	240
attaataaca tagaatctga ggatgctgca tattacttct gtcagaatga ttatagttat	300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct	360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc	420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc	480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc	540
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc	600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt	660

10 <210> 50

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 50

ES 2 716 685 T3

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

<210> 51

<211> 351

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 51

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60
 tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcaactggat caggcagtcc 120
 ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180
 gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300
 actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

10

<210> 52

<211> 444

ES 2 716 685 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 52

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

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

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

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

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

ES 2 716 685 T3

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 53

<211> 1332

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 53

ES 2 716 685 T3

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaggatc 60
 tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtc 120
 ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactgggtg ttctaacttc 180
 gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300
 actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttcacc 360
 aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420
 gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480
 ggcgccctga ccagcggcgt gcacacctc cgggtgtcc tacagtctc aggactctac 540
 tcctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttg gcacgaagac ctacacctgc 600
 aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660
 ccccatgcc caccgtgcc agcacctgag ttctggggg gaccatcagt ctctctgttc 720
 cccccaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggacc ctgaggtcac gtgctggtg 780
 gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaagggtg 960
 tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020
 cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080
 agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctccc tgctggactc cgacggctcc 1200
 ttcttctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260
 tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctcctg 1320
 tctctgggta aa 1332

<210> 54

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 54

ES 2 716 685 T3

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

Lys

<210> 55
 <211> 339
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"
 <400> 55

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
 tggatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180
 gaatctgggg tcccatcaag gttcagtgga agtggatctg ggacagattt tactttcacc 240
 atcagcagcc tgcagcctga agatattgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300
 ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

10

<210> 56
 <211> 220
 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 56

ES 2 716 685 T3

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 57

<211> 660

<212> ADN

ES 2 716 685 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

5 <400> 57

```
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc      60
ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc      120
tggatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg      180
gaatctgggg tcccatcaag gttcagtgga agtggatctg ggacagattt tactttcacc      240
atcagcagcc tgcagcctga agatattgca acatattact gtcagaatga ttatagttat      300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct      360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc      420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc      480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc      540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc      600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt      660
```

<210> 58

<211> 113

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 58

ES 2 716 685 T3

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

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

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 59

<211> 339

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 59

gatattgtga tgaccagac tccactctcc ctgcccgtca ccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa ottcttgacc 120

tggtagcagc agaaacctgg ccaggctccc aggtctctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

10

<210> 60

<211> 220

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 60

ES 2 716 685 T3

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 61

<211> 660

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

ES 2 716 685 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 61

```

gatattgtga tgaccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc      60
atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc      120
tggtagcagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg      180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc      240
atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat      300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct      360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc      420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc      480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc      540
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc      600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt      660

```

5

<210> 62

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 62

```

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

```

ES 2 716 685 T3

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30

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

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
 65 70 75 80

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 63

<211> 339

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 63

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
 tggatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180
 gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240
 atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300
 ccgtacacgt tcggcccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

10

<210> 64

<211> 220

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<221> fuente

ES 2 716 685 T3

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 64

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

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

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 65

5 <211> 660

ES 2 716 685 T3

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 65

```
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc      60
ctctcctgca agtccagtcg gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc      120
tggatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg      180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc      240
atcagtagcc tggaaagtga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat      300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct      360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc      420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc      480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc      540
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc      600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt      660
```

<210> 66

<211> 113

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

15 <400> 66

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 68

ES 2 716 685 T3

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 69

<211> 660

<212> ADN

ES 2 716 685 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

5 <400> 69

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc	60
atcacctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc	120
tggtagcagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg	180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc	240
atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat	300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct	360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc	420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgccctc	480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gaggcaggaca gcaaggacag cacctacagc	540
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc	600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt	660

<210> 70

<211> 113

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 70

ES 2 716 685 T3

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30

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

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
 65 70 75 80

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 71

<211> 339

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 71

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactag 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

10

ccgtacacgt tccggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 72

<211> 220

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 72

ES 2 716 685 T3

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 73

<211> 660

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

ES 2 716 685 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 73

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc      60
ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc      120
tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg      180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc      240
atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat      300
ccgtacacgt tccgcccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct      360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc      420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc      480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc      540
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc      600
5 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt      660

```

<210> 74

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 74

```

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

```

ES 2 716 685 T3

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

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

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
 65 70 75 80

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 75

<211> 339

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 75

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgca agtccagtca gagtctgta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
 tggtagctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctattgggc atccactagg 180
 gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240
 atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300
 ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

10

<210> 76

<211> 220

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<221> fuente

ES 2 716 685 T3

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 76

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

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

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

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 77

5 <211> 660

ES 2 716 685 T3

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 77

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgca agtccagtca gagtctgta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc      120
tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctattgggc atccactagg      180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc      240
atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat      300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct      360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc      420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc      480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc      540
ctcagcagca cctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc      600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt      660
```

<210> 78

<211> 113

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

15 <400> 78

ES 2 716 685 T3

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

Lys

<210> 79

<211> 339

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 79

```

gatgttgatga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc      60
atctcctgca agtccagtc gagtctgta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttaacc      120
tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg      180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc      240
atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat      300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa                                339
  
```

10

<210> 80

<211> 220

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 80

ES 2 716 685 T3

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 81

<211> 660

<212> ADN

ES 2 716 685 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

5 <400> 81

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc      60
atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttaacc      120
tggatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg      180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc      240
atcagtagcc tggaaactga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat      300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct      360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc      420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc      480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc      540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc      600
gaagtcaccc atcagggcct gagctgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt      660
```

<210> 82

<211> 117

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 82

ES 2 716 685 T3

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

<210> 83

<211> 351

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 83

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtc 120
 ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttaccctg gtactgggtg ttctaacttc 180
 gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300
 actgggacgg gagcttactg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

10

<210> 84

<211> 444

ES 2 716 685 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 84

```

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

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

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

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

Lys Asn 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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100          105          110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115          120          125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130          135          140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145          150          155          160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165          170          175

```


ES 2 716 685 T3

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

ES 2 716 685 T3

420

425

430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 85

<211> 1332

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 85

ES 2 716 685 T3

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtc 120
 ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactgggtg ttctaacttc 180
 gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300
 actgggacgg gagcttactg gggccagggc accacccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360
 aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420
 gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480
 ggcgcctga ccagcggcgt gcacacctc ccggctgtcc tacagtctc aggactctac 540
 tcctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttg gcacgaagac ctacacctgc 600
 aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660
 cccccatgcc cacccgtgcc agcacctgag ttcttggggg gaccatcagt cttcctgttc 720
 cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggacct ctgaggtcac gtgcgtggtg 780
 gtggacgtga gccaggaaga ccccagggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaagggtg 960
 tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020
 cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080
 agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200
 ttcttctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggagg gaatgtcttc 1260
 tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320
 tctctgggta aa 1332

<210> 86

<211> 117

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 86

ES 2 716 685 T3

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

<210> 87

<211> 351

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 87

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaggatc 60
 tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcaactgggt ggcacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180
 gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300
 actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga cegtgtcctc c 351

10

<210> 88

<211> 444

<212> PRT

ES 2 716 685 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 88

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

ES 2 716 685 T3

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
 405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440

ES 2 716 685 T3

<210> 89

<211> 1332

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 89

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaggatc	60
tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcaactgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactgggtg ttctaacttc	180
gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact	300
actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttcacc	360
aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc	420
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca	480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggtgtcc tacagtctc aggactctac	540
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttg gcacgaagac ctacacctgc	600
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatgggt	660
cccccatgcc caccgtgcc agcacctgag ttcttggggg gaccatcagt cttcctgttc	720
ccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggacce ctgaggtcac gtgcgtggtg	780
gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag	840
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc	900
agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaagggtg	960
tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc	1020
cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc	1080
agcctgacct gcctgggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc	1140
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc	1200
ttcttctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc	1260
tcatgtccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg	1320
tctctgggta aa	1332

10 <210> 90

<211> 351

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 90

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc	60
tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcgacaggct	120
accggccagg gcctggaatg gatgggcaac atctatcctg gcaccggcgg ctccaacttc	180
gacgagaagt tcaagaacag agtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac	240
atggaactgt cctccctgag atccgaggac accgccgtgt actactgcac ccggtggaca	300
accggcacag gcgcttattg gggccagggc accacagtga ccgtgtcctc t	351

<210> 91

10 <211> 443

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 91

ES 2 716 685 T3

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

ES 2 716 685 T3

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
 210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
 340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

ES 2 716 685 T3

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60
 tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcaactgggt gcgacaggct 120
 accggccagg gcctggaatg gatgggcaac atctatcctg gcaccggcgg ctccaacttc 180
 gacgagaagt tcaagaacag agtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240
 atggaactgt cctccctgag atccgaggac accgcoctgt actactgcac ccggtggaca 300
 accggcacag gcgcttattg gggccagggc accacagtga ccgtgtcctc tgcttctacc 360
 aaggggcca gcgtgttccc cctggccccc tgctccagaa gcaccagcga gagcacagcc 420
 gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480
 ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540
 agcctgagca gcgtggtgac cgtgcccagc agcagcctgg gcaccaagac ctacacctgt 600
 aacgtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga ggggtggagag caagtacggc 660
 ccacctgcc ccccctgcc agcccccgag ttcttgggcg gaccagcgt gttcctgttc 720
 ccccccaagc ccaaggacac cctgatgatc agcagaacc ccgaggtgac ctgtgtggtg 780
 gtggacgtgt cccaggagga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 840
 gtgcacaacg ccaagaccaa gccagagag gagcagttta acagcaccta ccgggtggtg 900
 tccgtgctga ccgtgctgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgtaaggtc 960
 tccaacaagg gcctgccaaag cagcatcgaa aagaccatca gcaaggccaa gggccagcct 1020
 agagagcccc aggtctacac cctgccaccc agccaagagg agatgaccaa gaaccagggtg 1080
 tcctgacct gtctggtgaa gggcttctac ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
 aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc accccccag tgctggacag cgacggcagc 1200
 ttcttctgt acagcaggct gaccgtggac aagtccagat ggcaggagg caacgtcttt 1260
 agctgctccg tgatgcacga ggcctgcac aaccactaca ccagaagag cctgagcctg 1320
 tcctgggc 1329

<210> 93

<211> 339

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 93

ES 2 716 685 T3

gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60
ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120
tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccaccogg 180
gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgagtt taccctgacc 240
atctccagcc tgcagcccga cgacttcgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300
ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaag 339

<210> 94

<211> 660

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 94

gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60
ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120
tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccaccogg 180
gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgagtt taccctgacc 240
atctccagcc tgcagcccga cgacttcgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300
ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaagc gtacgggtggc cgctcccagc 360
gtgttcctct tcccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420
ctgctgaaca acttctacce cagggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgcctg 480
cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

10

<210> 95

<211> 351

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 95

ES 2 716 685 T3

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc aggcgcgcgaa gtgaagaagc cgggcgagtc actgagaatt      60
agctgtaaag gttcaggcta caccttcaact acctactgga tgcaactgggt ccgccaggct      120
accggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc      180
gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat      240
atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact      300
accggcacag gcgcctactg ggggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag c      351

```

<210> 96

<211> 1329

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 96

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc aggcgcgcgaa gtgaagaagc cgggcgagtc actgagaatt      60
agctgtaaag gttcaggcta caccttcaact acctactgga tgcaactgggt ccgccaggct      120
accggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc      180
gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat      240
atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact      300
accggcacag gcgcctactg ggggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag cgctagcact      360
aagggcccgt ccgtgttccc cctggcacct tgtagccgga gcactagcga atccaccgct      420
gccctcggct gcctgggtcaa ggattacttc ccggagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc      480
ggagccctga cctccggagt gcacaccttc cccgctgtgc tgcagagctc cgggctgtac      540
tcgctgtcgt cgggtggtcac ggtgccttca tctagcctgg gtaccaagac ctacacttgc      600

```

10

ES 2 716 685 T3

aacgtggacc acaagccttc caacactaag gtggacaagc gcgtcgaatc gaagtacggc 660
 ccaccgtgcc cgccttgtcc cgcgcgggag ttccctggcg gtccctcggg ctttctgttc 720
 ccaccgaagc ccaaggacac tttgatgatt tcccgacacc ctgaagtgac atgcgtggtc 780
 gtggacgtgt cacaggaaga tccggaggtg cagttcaatt ggtacgtgga tggcgtcgag 840
 gtgcacaacg ccaaaaccaa gccgagggag gagcagttca actccactta ccgcgtcgtg 900
 tccgtgctga cgggtgctgca tcaggactgg ctgaacggga aggagtacaa gtgcaaagtg 960
 tccaacaagg gacttcctag ctcaatcgaa aagaccatct cgaaagccaa gggacagccc 1020
 cgggaacccc aagtgtatac cctgccaccg agccaggaag aatgactaa gaaccaagtc 1080
 tcattgactt gccttgtgaa gggcttctac ccctcggata tcgccgtgga atgggagtcc 1140
 aacggccagc cggaaaacaa ctacaagacc acccctccgg tgctggactc agacggatcc 1200
 ttcttctct actcgcggct gaccgtggat aagagcagat ggcaggaggg aaatgtgttc 1260
 agctgttctg tgatgcatga agccctgcac aaccactaca ctcagaagtc cctgtccctc 1320
 tccctggga 1329

<210> 97

<211> 339

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 97

gagatcgtcc tgactcagtc acccgtacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60
 ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120
 tggatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga 180
 gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggg agcggtagtg gcaccgactt caccttact 240
 atctctagcc tgcagcccga ggatctgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300
 ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaag 339

10

<210> 98

<211> 660

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<221> fuente

ES 2 716 685 T3

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 98

gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gggggctaca	60
ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc	120
tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga	180
gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggg agcggtagtg gcaccgactt caccttcaact	240
atctctagcc tgcagcccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac	300
ccctacacct tcgggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacgggtggc cgctcccagc	360
gtgttcact tcccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgggtgtgc	420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg	480
cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc	540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc	600
gaggtgacct accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc	660

<210> 99

5 <211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 99

gagatcgtgc tgaccagtc ccccgacttc cagtccgtga cccccaaaga aaaagtgacc	60
atcacatgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc	120
tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccaccggg	180
gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc	240
atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac	300
ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaag	339

<210> 100

<211> 660

15 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

ES 2 716 685 T3

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 100

```

gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga cccccaaga aaaagtgacc      60
atcacatgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa ctctctgacc      120
tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccaccgg      180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc      240
atctccagcc tggaagccga ggacgcccgc acctactact gccagaacga ctactcctac      300
ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaagc gtacggtggc cgctcccage      360
gtgttcacct tcccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt      420
ctgctgaaca actttatacc cagggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg      480
cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc      540
ctgagcagca ccctgacct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt      600
gaggtgacct accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc      660

```

<210> 101

5 <211> 351

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 101

```

gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc      60
tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcaactggat ccggcagtc     120
ccctctaggg gcctggaatg gctgggcaac atctaccctg gcaccggcgg ctccaacttc     180
gacgagaagt tcaagaacag gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa cacctgtac      240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtac cagatggacc      300
accggaaccg gcgcctattg gggccagggc acaacagtga ccgtgtcctc c                351

```

<210> 102

<211> 443

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

ES 2 716 685 T3

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 102

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

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

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

ES 2 716 685 T3

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

Lys Asn 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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
 210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

ES 2 716 685 T3

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60
 tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcaactggat ccggcagtc 120
 ccctctaggg gcctggaatg gctgggcaac atctaccctg gcaccggcgg ctccaacttc 180
 gacgagaagt tcaagaacag gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtac cagatggacc 300
 accggaaccg ggcctattg gggccagggc acaacagtga ccgtgtcctc cgcttctacc 360
 aaggggcca gcgtgttccc cctggccccc tgctccagaa gcaccagcga gagcacagcc 420

 gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480
 ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540
 agcctgagca gcgtggtgac cgtgcccagc agcagcctgg gcaccaagac ctacacctgt 600
 aacgtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gggaggagag caagtacggc 660
 ccacctgcc cccctgcc agccccgag ttctggggcg gaccagcgt gttcctgttc 720
 ccccccaagc ccaaggacac cctgatgatc agcagaacct ccgaggtgac ctgtgtggtg 780
 gtggacgtgt ccagggagga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 840
 gtgcacaacg ccaagaccaa gccagagag gagcagttta acagcaccta ccgggtggtg 900
 tccgtgctga ccgtgctgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtaca gtgtaaggtc 960
 tccaacaagg gcctgccaa gacatcgaa aagaccatca gcaaggcaa gggccagcct 1020
 agagagcccc aggtctacac cctgccacct agccaagagg agatgaccaa gaaccaggtg 1080
 tcctgacct gtctggtgaa gggcttctac ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
 aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc accccccag tgctggacag cgacggcagc 1200
 ttcttctgt acagcaggct gaccgtggac aagtccagat ggcaggagg caacgtcttt 1260
 agctgctccg tgatgcacga ggcctgcac aaccactaca ccagaagag cctgagcctg 1320
 tcctgggc 1329

<210> 104

<211> 339

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 104

ES 2 716 685 T3

gagatcgtgc tgaccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60
 ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120
 tggatatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccaccogg 180
 gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240
 atctccagcc tggaagccga ggacgccc acctactact gccagaacga ctactcctac 300
 ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaag 339

<210> 105

<211> 660

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 105

gagatcgtgc tgaccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60
 ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120
 tggatatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccaccogg 180
 gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240
 atctccagcc tggaagccga ggacgccc acctactact gccagaacga ctactcctac 300
 ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaagc gtacggtggc cgctcccagc 360
 gtgttcatct tcccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420
 ctgctgaaca acttctaccc cagggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480
 cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
 ctgagcagca ccctgacct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600
 gaggtgacct accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gttcaacag gggcgagtgc 660

10

<210> 106

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 106

ES 2 716 685 T3

gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60
 ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120
 tggatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctactgggc ctctactaga 180
 gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggg agcggtagtg gcaccgactt caccttcaact 240
 atctctagcc tgggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300
 ccctacacct tcgggtcaagg cactaaggtc gagattaag 339

<210> 107

<211> 660

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polinucleótido sintético"

<400> 107

gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60
 ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120
 tggatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctactgggc ctctactaga 180
 gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggg agcggtagtg gcaccgactt caccttcaact 240
 atctctagcc tgggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300
 ccctacacct tcgggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacggtggc cgctcccagc 360
 gtgttcatct tcccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc 420
 ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aagggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480
 cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
 ctgagcagca ccctgacct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc 600
 gaggtgacct accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

10

<210> 108

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 108

acttactgga tgcac 15
 <210> 109
 <211> 51
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 109
 10 aatattatc ctggtactgg tgggtctaac ttcgatgaga agtcaagaa c 51
 <210> 110
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 110
 tggactactg ggacgggagc ttat 24
 20 <210> 111
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 25 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 111
 ggctacacat tcaccactta c 21
 <210> 112
 30 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 35 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 112
 tatcctggta ctggtggt 18

<210> 113
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 113
 aagtccagtc agagtctggt agacagtgga aatcaaaaga acttctgac c 51
 10 <210> 114
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 15 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 114
 tgggcatcca ctaggaatc t 21
 <210> 115
 20 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 25 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 115
 cagaatgatt atagttatcc gtcacg 27
 <210> 116
 <211> 39
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 35 <400> 116
 agtcagagtc tgtagacag tggaaatcaa aagaactc 39
 <210> 117

<211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 5 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 117
 tgggcatcc 9
 <210> 118
 10 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 15 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 118
 gattatagtt atccgtgc 18
 <210> 119
 <211> 27
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 25 <400> 119
 cagaatgatt atagttatcc gtacacg 27
 <210> 120
 <211> 18
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 120
 35 gattatagtt atccgtac 18
 <210> 121
 <211> 51

<212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 5 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 121
 aagtcagtc agagtctgtt agacagtgga aatcaaaaga acttctaac c 51
 <210> 122
 <211> 15
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 15 <400> 122
 acctactgga tgcac 15
 <210> 123
 <211> 51
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 123
 25 aacatctatc ctggcaccgg cggctccaac ttcgacgaga agtcaagaa c 51
 <210> 124
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 30 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 124
 tggacaaccg gcacagggcg ttat 24
 35 <210> 125
 <211> 21
 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 5 <400> 125
 ggctacacct tcaccaccta c 21
 <210> 126
 <211> 18
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 126
 15 tctctggca ccggcggc 18
 <210> 127
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 127
 aagtcctccc agtcctgct ggactccggc aaccagaaga acttctgac c 51
 25 <210> 128
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 30 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 128
 tgggcctcca cccggaatc t 21
 <210> 129
 35 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 129

5 cagaacgact actcctaccc ctacacc 27
 <210> 130
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 130
 tcccagtccc tgctggactc cggcaaccag aagaacttc 39

15 <210> 131
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>

20 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 131
 tgggcctcc 9
 <210> 132

25 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente

30 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 132
 gactactcct acccctac 18
 <210> 133
 <211> 15

35 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>

- <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 133
 acctactgga tgcac 15
- 5 <210> 134
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
- 10 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 134
 aatatctacc cggcaccgg cggctctaac ttcgacgaga agtftaagaa t 51
 <210> 135
- 15 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
- 20 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 135
 tggactaccg gcacaggcgc ctac 24
 <210> 136
 <211> 21
- 25 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
- 30 <400> 136
 ggctacacct tcactaccta c 21
 <210> 137
 <211> 18
 <212> ADN
- 35 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente

ES 2 716 685 T3

- <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
<400> 137
taccgccgca ccggcggc 18
<210> 138
5 <211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
<221> fuente
- 10 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
<400> 138
aaatctagtc agtcactgct ggatagcggg aatcagaaga acttctgac c 51
<210> 139
<211> 21
15 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
<221> fuente
- <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
20 <400> 139
tgggcctcta ctagagaatc a 21
<210> 140
<211> 27
<212> ADN
25 <213> Secuencia Artificial
<220>
<221> fuente
- <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
<400> 140
30 cagaacgact atagctacc ctacacc 27
<210> 141
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
35 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

ES 2 716 685 T3

<400> 141
agtcagtcac tgctggatag cggtaatcag aagaacttc 39
<210> 142
<211> 9
5 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
10 <400> 142
tgggcctct 9
<210> 143
<211> 18
<212> ADN
15 <213> Secuencia Artificial
<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
<400> 143
20 gactatagct acccctac 18
<210> 144
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
25 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
<400> 144
aacatctacc ctggcaccgg cggctccaac ttcgacgaga agtcaagaa c 51
30 <210> 145
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
35 <221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
<400> 145

tggaccaccg gaaccggcgc ctat 24

<210> 146

<211> 18

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 146

10 taccctggca ccggcggc 18

<210> 147

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 147

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

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser
 20 25

20 <210> 148

<211> 75

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 148

gaagtgcagc tggatgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttct 75

<210> 149

30 <211> 75

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

ES 2 716 685 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 149

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60

tcttgcaagg gctct 75

5

<210> 150

<211> 75

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 150

gaggtgcagc tgggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc cggcgagtc actgagaatt 60

agctgtaaag gttca 75

15

<210> 151

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 151

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 152

25

<211> 75

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

30

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

ES 2 716 685 T3

<400> 152

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttct 75

<210> 153

<211> 14

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

10 <400> 153

Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 154

<211> 42

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 154

20 tgggtgagc agccactgg acaaggcctt gagtggatgg gt 42

<210> 155

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 155

tgggtgagc aggtaccgg ccaggcctg gaatggatgg gc 42

30 <210> 156

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 716 685 T3

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
<400> 156
tgggtccgcc aggtaccgg tcaaggcctc gagtggatgg gt 42
5 <210> 157
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
<220>
10 <221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"
<400> 157
Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly
1 5 10
<210> 158
15 <211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
<221> fuente
20 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
<400> 158
tggatcaggc agtccccatc gagaggcctt gagtggctgg gt 42
<210> 159
<211> 42
25 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
30 <400> 159
tggatccggc agtccccctc taggggcctg gaatggctgg gc 42
<210> 160
<211> 14
<212> PRT
35 <213> Secuencia Artificial
<220>

ES 2 716 685 T3

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

5 <210> 161

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 161

tgggtgcgac aggccctgg acaaggcct gagtggatgg gt 42

<210> 162

15 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 162

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 163

<211> 96

25 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

30 <400> 163

agagtcacga ttaccgcgga caaatccacg agcacagcct acatggagct gaggcagcctg 60

agatctgagg acacggccgt gtattactgt acaaga 96

ES 2 716 685 T3

<210> 164
 <211> 96
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 164

agagtgacca tcaccgccga caagtccacc tccaccgcct acatggaact gtcctccctg 60
agatccgagg acaccgccgt gtactactgc acccgg 96

10 <210> 165
 <211> 96
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>

15 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 165

agagtgacta tcaccgccga taagtctact agcaccgcct atatggaact gtctagcctg 60
agatcagagg acaccgccgt ctactactgc actagg 96

<210> 166

20 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente

25 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"
 <400> 166

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 167
 <211> 96

30 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

ES 2 716 685 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 167

agattcacca tctccagaga caattccaag aacacgctgt atcttcaaat gaacagcctg 60

5

agagccgagg acacggcctgt gtattactgt acaaga 96

<210> 168

<211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 168

aggttcacca tctcccggga caactccaag aacaccctgt acctgcagat gaactccctg 60

cgggccgagg acaccgccctgt gtactactgt accaga 96

15

<210> 169

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 169

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

<210> 170

25

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

30

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 170

tggggccagg gcaccaccgt gaccgtgtcc tcc 33

<210> 171
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 171
 tggggccagg gcaccacagt gaccgtgtcc tct 33
 10 <210> 172
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 15 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 172
 tggggtaag gcactaccgt gaccgtgtct agc 33
 <210> 173
 20 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 25 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 173
 tggggccagg gcacaacagt gaccgtgtcc tcc 33
 <210> 174
 <211> 23
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"
 35 <400> 174

ES 2 716 685 T3

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
 20

<210> 178

<211> 69

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 178

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

10 ctctcctgc 69

<210> 179

<211> 69

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 179

gagatcgtgc tgaccagtc cctgccacc ctgtcactgt ctccagggga gagagctacc 60

ctgtcctgc 69

20 <210> 180

<211> 69

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 180

gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgt 69

<210> 181

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 181

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
 20

<210> 182

10 <211> 69

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 182

gatattgtga tgaccagac tccactctcc ctgcccgta ccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgc 69

<210> 183

<211> 23

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

25 <400> 183

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
 20

<210> 184

<211> 69

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 184

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgc 69

<210> 185

<211> 23

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

15 <400> 185

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 186

<211> 69

<212> ADN

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 186

gacatccaga tgaccocagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgc 69

25 <210> 187

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

ES 2 716 685 T3

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 187

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

5 <210> 188

<211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 188

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctat 45

<210> 189

15 <211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 189

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctac 45

<210> 190

<211> 45

25 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

30 <400> 190

tggtatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctac 45

<210> 191

<211> 15

<212> PRT

35 <213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 716 685 T3

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 191

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

5 <210> 192

<211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 192

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctat 45

<210> 193

15 <211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 193

tggtatcagc agaagcccg gtaaagcccct aagctgctga tctac 45

<210> 194

<211> 15

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

30 <400> 194

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

<210> 195

<211> 45

<212> ADN

35 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 195

5 tggtagctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctat 45

<210> 196

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 196

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

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

15 <210> 197

<211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 197

gggggccct cgagggtcag tggcagtgga tctgggacag atttcacctt taccatcagt 60

agcctggaag ctgaagatgc tgcaacatat tactgt 96

<210> 198

25 <211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 198

ES 2 716 685 T3

ggcgtgccct ctagattctc cggtccggc tctggcaccg actttacctt caccatctcc 60
 agcctggaag ccgaggacgc cgccacctac tactgc 96

<210> 199

<211> 96

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 199

ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggg agtggcaccg acttcacctt cactatctct 60
 agcctggaag ccgaggacgc cgctacctac tactgt 96

10

<210> 200

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 200

Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

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

20 <210> 201

<211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 201

ggatccac ctcgattcag tggcagcggg tatggaacag atttaccct cacaattaat 60
 .acatagaat ctgaggatgc tgcatattac ttctgt 96

<210> 202

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 202

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

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

<210> 203

10 <211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 203

ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag aattcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat tactgt 96

<210> 204

<211> 96

20 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

25 <400> 204

ggcgtgcct ctagattctc cggctccggc tctggcaccg agtttacctt gaccatctcc 60

agcctgcagc ccgacgactt cgccacctac tactgc 96

<210> 205

<211> 32

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 716 685 T3

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 205

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

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

5 <210> 206

<211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 206

ggggtcccat caaggttcag tggaagtgga tctgggacag attttacttt caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatat tgcaacatat tactgt 96

<210> 207

15 <211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 207

ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggg agtggcaccg acttcacctt cactatctct 60

agcctgcagc ccgaggatat cgctacctac tactgt 96

<210> 208

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

30 <400> 208

ES 2 716 685 T3

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 209
 <211> 30
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 209
 10 ttcggccaag ggaccaaggt ggaatcaaa 30
 <210> 210
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 210
 ttcggccagg gcaccaaggt ggaatcaag 30
 20 <210> 211
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 25 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"
 <400> 211
 ttcggtcaag gcactaaggt cgagattaag 30
 <210> 212
 30 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 212

ES 2 716 685 T3

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr
 65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

ES 2 716 685 T3

115		120		125											
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
130						135					140				
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
145					150					155					160
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
				165					170					175	
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
			180					185					190		
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
		195					200					205			
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
	210					215					220				
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
225					230					235					240
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
				245					250					255	
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
			260					265					270		
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
		275					280					285			
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
	290					295					300				
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
305					310					315					320
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys									
				325											

<210> 213

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 213

ES 2 716 685 T3

```

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

```

<210> 214

<211> 326

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 214

ES 2 716 685 T3

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr
 65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

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

ES 2 716 685 T3

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 325

<210> 215

<211> 330

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 215

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

ES 2 716 685 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Met 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

ES 2 716 685 T3

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> 216

<211> 330

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 216

ES 2 716 685 T3

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

Arg 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

ES 2 716 685 T3

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Ala 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 Glu Glu
 225 230 235 240
 Met 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> 217

<211> 330

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 217

ES 2 716 685 T3

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

ES 2 716 685 T3

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		
Arg	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	Ala	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	Ala	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	Glu	Glu	
225					230					235					240	
Met	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					

ES 2 716 685 T3

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> 218

<211> 330

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 218

ES 2 716 685 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 716 685 T3

195	200	205
Lys 210	Ala Leu Pro Ala Pro 215	Ile Glu Lys Thr Ile Ser 220
Gln 225	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro 230	Pro Ser Arg Glu Glu 240
Met 245	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr 250	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr 255
Pro 260	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly 265	Gln Pro Glu Asn 270
Asn 275	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp 280	Gly Ser Phe Phe 285
Leu 290	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp 295	Gln Gln Gly Asn 300
Val 305	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr 310	315 320
Gln 325	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys 330	

<210> 219

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 219

Met 1	Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly 5 10 15
----------	--

10 Val His Ser

<210> 220

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 220

```

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

Asp Ala Arg Cys
           20
    
```

5 <210> 221

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 221

```

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

Val Gln Ala
    
```

<210> 222

15 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 222

```

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

Gly Thr Arg Cys
           20
    
```

<210> 223

<211> 24

25 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<400> 223

tggactactg ggacgggagc ttac 24

5 <210> 224

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 224

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 225

15 <211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 225

Cys Asn Gly Arg Cys
1 5

<210> 226

<211> 24

25 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: cebador sintético"

30 <400> 226

gctgacagac taacagactg ttcc 24

<210> 227

<211> 18

<212> ADN

35 <213> Secuencia Artificial

ES 2 716 685 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: cebador sintético"

<400> 227

5 caaatgtggt atggctga 18

<210> 228

<211> 134

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 228

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Gly Ser Ala Ala
130

15 <210> 229

<211> 116

<212> PRT

ES 2 716 685 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 229

```

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
          20           25           30

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

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

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

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
          100          105          110

Lys Arg Ala Asp
          115
    
```

<210> 230

<211> 98

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

15 <400> 230

ES 2 716 685 T3

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

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

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

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

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

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

Thr Arg

<210> 231

<211> 101

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: polipéptido sintético"

<400> 231

ES 2 716 685 T3

```

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
          20           25           30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
          50           55           60

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

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro
          100
    
```

<210> 232

<211> 37

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

<220>

10 <221> CDS

<222> (2)..(37)

<400> 232

```

g tgc acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa
Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1           5           10
    
```

37

<210> 233

15 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 233

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

<210> 234

<211> 38

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: oligonucleótido sintético"

10 <220>

<221> CDS

<222> (2)..(37)

<400> 234

g tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa c
 Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 1 5 10

38

15 <210> 235

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 235

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

<210> 236

25 <211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 236

Met Tyr Pro Pro Tyr
 1 5

<210> 237

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: péptido sintético"

<400> 237

Arg Gly Asp Ser
1

10

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de anticuerpo capaz de unirse a Muerte celular 1 programada humana (PD-1), que comprende:

5 (a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 de la SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 5, y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 13, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 14, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 33, de acuerdo con Chothia;

10 (b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 de la SEQ ID NO: 1; una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 10, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 11, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 32, de acuerdo con Kabat;

15 (c) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 de la SEQ ID NO: 224, una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 5, y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 13, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 14, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 33, de acuerdo con Chothia; o

20 (d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos de VCHCDR1 de la SEQ ID NO: 224; una secuencia de aminoácidos de VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2; y una secuencia de aminoácidos de VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos de VLCDR1 de la SEQ ID NO: 10, una secuencia de aminoácidos de VLCDR2 de la SEQ ID NO: 11, y una secuencia de aminoácidos de VLCDR3 de la SEQ ID NO: 32, de acuerdo con Kabat.

2. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 1, en la que dicha molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo humanizada, y/o una molécula de anticuerpo monoespecífica o una molécula de anticuerpo biespecífica.

25 3. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 1 o reivindicación, 2, que tiene:

30 una región variable de cadena pesada que comprende por lo menos una, dos, tres o cuatro regiones de marco (FW) que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166, o 169, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 90% idéntica a la misma, o que tiene no más de dos sustituciones, inserciones o supresiones de aminoácidos en comparación con la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166, o 169; y/o

35 una región variable de cadena ligera que comprende por lo menos una, dos, tres o cuatro regiones de marco que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205, o 208, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 90% idéntica a la misma, o que tiene no más de dos sustituciones, inserciones o supresiones de aminoácidos en comparación con la secuencia de aminoácidos de cualquiera de 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205, o 208.

4. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende:

un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38, 50, 82, o 86, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NOs: 38, 50, 82, o 86; y/o

40 un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74, o 78, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NOs: 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74, o 78.

5. La molécula de anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende:

45 un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 82, o SEQ ID NO: 86; y/o

un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 74, o SEQ ID NO: 78.

6. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende:

50 una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 84, o SEQ ID NO: 88; y/o

una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 76, o SEQ ID NO: 80.

7. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende:

- 5 (a) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42;
- (b) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66;
- 10 (c) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70;
- (d) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70;
- (e) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 46;
- 15 (f) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 46;
- (g) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54;
- 20 (h) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54;
- (i) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58;
- (j) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62;
- 25 (k) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66;
- (l) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 74;
- 30 (m) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 78;
- (n) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 82 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70;
- (o) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 82 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66; o
- 35 (p) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 86 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66.

8. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende:

- (a) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44;
- 40 (b) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56;
- (c) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68;
- 45 (d) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72;
- (e) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 102 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72;

- (f) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44;
- (g) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48;
- 5 (h) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48;
- (i) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56;
- 10 (j) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56;
- (k) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60;
- (l) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64;
- 15 (m) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68;
- (n) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68;
- 20 (o) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72;
- (p) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72;
- (q) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 76;
- 25 (r) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 80;
- (s) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 84 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72;
- 30 (t) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 84 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68; o
- (u) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 88 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68.
9. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que es un anticuerpo monoclonal, un Fab, un F(ab')₂, Fv, o un fragmento Fv de cadena sencilla (scFv); o comprende
- 35 una región constante de cadena pesada seleccionada de IgG1, IgG2, IgG3, y IgG4; y/o
una región constante de cadena ligera seleccionada de las regiones constantes de cadena ligeras de capa o lambda.
10. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 9, que comprende:
- 40 (a) una región constante de cadena pesada IgG4 humana con una mutación en la posición 228 de acuerdo con la numeración de la UE o posición 108 de la SEQ ID NO: 212 o 214 y una región constante de cadena ligera kappa;
- (b) una región constante de cadena pesada IgG4 humana con una mutación de Serina a Prolina en la posición 228 de acuerdo con la numeración de la UE o posición 108 de la SEQ ID NO: 212 o 214 y una región constante de cadena ligera kappa;
- 45 (c) una región constante de cadena pesada IgG1 humana con una mutación de Asparagina a Alanina en la posición 297 de acuerdo con la numeración de la UE o posición 180 de la SEQ ID NO: 216 y una región constante de cadena ligera kappa;

- (d) una región constante de cadena pesada IgG1 humana con una mutación de Aspartato a Alanina en la posición 265 de acuerdo con la numeración de la UE o posición 148 de la SEQ ID NO: 217 y mutación de Prolina a Alanina en la posición 329 de acuerdo con la numeración de la UE o posición 212 de la SEQ ID NO: 217, y una región constante de cadena ligera kappa; o
- 5 (e) una región constante de cadena pesada IgG1 humana con una mutación de Leucina a Alanina en la posición 234 de acuerdo con la numeración de la UE o posición 117 de la SEQ ID NO: 218 y mutación Leucina a Alanina en la posición 235 de acuerdo con la numeración de la UE o posición 118 de la SEQ ID NO: 218, y una región constante de cadena ligera kappa.
11. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que:
- 10 (a) es capaces de unirse a PD-1 humana con una constante de disociación (K_D) de menos de aproximadamente 0.2 nM;
- (b) se une a un dominio extracelular similar a Ig de PD-1; y/o
- (c) es capaces de reducir la unión de PD-1 a PD-L1 y PD-L2 o a una célula que expresa PD-L1 y PD-L2.
12. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que dicha molécula de anticuerpo tiene una primera especificidad de unión para PD-1 y una segunda especificidad de unión para TIM-3, LAG-3, CEACAM-1, CEACAM-5, PD-L1 o PD-L2; y/o
- 15 en la que dicha molécula de anticuerpo comprende un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo, un medio anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de un medio anticuerpo.
13. Una composición farmacéutica que comprende la molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un portador, excipiente o estabilizador farmacéuticamente aceptable.
- 20 14. Un ácido nucleico que codifica las regiones variables de cadena y pesada del anticuerpo de la molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12.
15. Un ácido nucleico que codifica las CDR de cadena pesada 1-3 y las CDR de cadena ligera 1-3 de la molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que dicho ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 108-120, 223, 122-132, o 133-146.
- 25 16. El ácido nucleico de la reivindicación 15, que comprende:
- una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable de cadena pesada, en la que dicha secuencia de nucleótidos comprende cualquiera de la SEQ ID NO: 39, 51, 83, 87, 90, 95, o 101 o es por lo menos 85% idéntica a cualquiera de la SEQ ID NO: 39, 51, 83, 87, 90, 95, o 101; y/o
- 30 una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable de cadena ligera, en la que dicha secuencia de nucleótidos comprende cualquiera de la SEQ ID NO: 43, 47, 55, 59, 63, 67, 71, 75, 79, 93, 97, 99, 104, o 106, o es por lo menos 85% idéntica a cualquiera de la SEQ ID NO: 43, 47, 55, 59, 63, 67, 71, 75, 79, 93, 97, 99, 104, o 106.
17. El ácido nucleico de la reivindicación 16, que comprende:
- 35 una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena pesada, en la que dicha secuencia de nucleótidos comprende cualquiera de la SEQ ID NO: 41, 53, 85, 89, 92, 96, o 103, o es por lo menos 85% idéntica a cualquiera de la SEQ ID NO: 41, 53, 85, 89, 92, 96, o 103; y/o
- una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena ligera, en la que dicha secuencia de nucleótidos comprende cualquiera de la SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105 o 107, o es por lo menos 85% idéntica a cualquiera de la SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105 o 107.
- 40 18. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 14-17.
19. Una célula anfitriona que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 14-17.
20. Un método para producir una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende cultivar la célula anfitriona de la reivindicación 19 bajo condiciones adecuadas para expresión génica.
- 45 21. Un método para detectar PD-1 en una muestra biológica, que comprende (i) poner en contacto la muestra o el sujeto con una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 bajo condiciones que permiten que ocurra la interacción de la molécula de anticuerpo y el polipéptido, y
- (ii) detectar la formación de un complejo entre la molécula de anticuerpo y la muestra o el sujeto.
22. Un método para detectar PD-1 en una muestra biológica de acuerdo con reivindicación 21, en el que la etapa

- (i) adicionalmente comprende poner en contacto una muestra de referencia o sujeto con una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 bajo condiciones que permiten que ocurra la interacción de la molécula de anticuerpo y el polipéptido, y la etapa
- 5 (ii) adicionalmente comprende detectar la formación de un complejo entre la molécula de anticuerpo y la muestra de referencia o sujeto.
23. Una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una composición farmacéutica de la reivindicación 13, para uso en un método para estimular una respuesta inmunitaria o tratar un cáncer o una enfermedad infecciosa en un sujeto.
- 10 24. La molécula de anticuerpo, o composición farmacéutica, para uso de la reivindicación 23, en la que el sujeto tiene, o se identifica que tiene, uno o más de:
- (a) un cáncer que expresa PD-L1;
 - (b) un cáncer que es positivo para uno, dos, o todos de PD-L1, CD8, IFN- γ ;
 - (c) un cáncer que es triple positivo para PD-L1, CD8 y IFN- γ ; o
 - (d) un cáncer que es positivo a Linfocito Infiltrante de Tumores (TIL).
- 15 25. Una molécula de anticuerpo, o una composición farmacéutica, para uso de cualquiera de las reivindicaciones 23 o 24, en la que:
- la molécula de anticuerpo o composición farmacéutica se administra a una dosis de aproximadamente 1 a 30 mg/kg o a una dosis de aproximadamente 1 a 5 mg/kg;
- 20 y/o en la que la molécula de anticuerpo o la composición farmacéutica se administra una vez a la semana a una vez cada 2, 3, o 4 semanas.

Cadena Pesada (IgG1 de murino)

FWH1	CDRH1	FWH2	CDRH2
QVQLQQSGSE LVRPGASVKL SCKASGYTFT <u>TYMHWVRQR PGQGLEWIGN IYPGTGGSNF</u> DEKFKNRTSL			
QVQLQQPGSE LVRPGASVKL SCKASGYTFT <u>TYMHWVRQR PGQGLEWIGN IYPGTGGSNF</u> DEKFKNRTSL			
FWH3	CDRH3	FWH4	
TVDTSSITTAY MHLASLTSED SAVYICTRWT <u>TGTGAYWGQ</u> TLVTVSA			
TVDTSSITTAY MHLASLTSED SAVYICTRWT <u>TGTGAYWGQ</u> TLVTVSAAKT TPPSVYPLAP GSAA			

Cadena Ligera (murino K)

FWL1	CDRL1	FWL2	CDRL2
DIVMTQSPSS LVTAGEKVT MCKSSQSL <u>LSG</u> DSGNQKNFLT WYQQKPGQPP KLLIFWASTR ESGVDRRFTG			
DIVMTQSPSS LVTAGEKVT MCKSSQSL <u>LSG</u> DSGNQKNFLT WYQQKPGQPP KLLIFWASTR ESGVDRRFTG			
FWL3	CDRL3	FWL4	
SGSVTDFTLT ISSVQAEDLA VYCONDYSY <u>PC</u> FFGGGTKL EIK			
SGSVTDFTLT ISSVQAEDLA VYCONDYSY <u>PC</u> FFGGGTKL EIKRAD			

FIGURA 1

Cadena Pesada

GL QVQLQQPGSE LVRPGASVKL SCKASGYTFT SYNMHWVKOR HGQGLEWIGN IYPGSSGSTNY
 Mu mAb - - - - -S- - - - -T- - - - -R- - - - -P- - - - -T-GS-F
 GL DEKFKSKGTL TVDTSSSTAY MHLSSLTSED SAVYYCTR
 Mu mAb - - - - -NRTS- - - - -T- - - - -A- - - - -WT TGTGAYNGQG TLVTVSA

Cadena Ligera

GL DIVMTQSPSS LVTAGEKVT MSCKSSQSLL NSGNQKNYLT WYQQKPGQPP KLLIYWASTR
 Mu mAb -D- - - - -F- - - - -F- - - - -
 GL ESGVPDRFTG SGGTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCONDYSY P
 Mu mAb - - - - - - - - - -V- - - - - - - - - - -CTFGGGTKL EIK

FIGURA 2A

mAb C T F G G G T K L E I K
 mAb g tgc acg ttc gga ggg acc aag ctg gaa ata aaa
 J2 - -a- -C
 J2 Y

FIGURA 2B

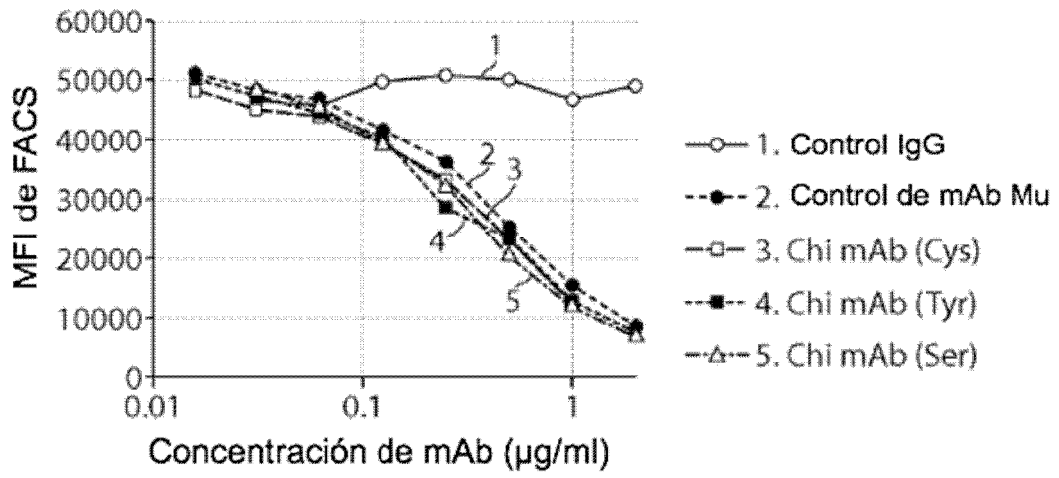


FIGURA 3A

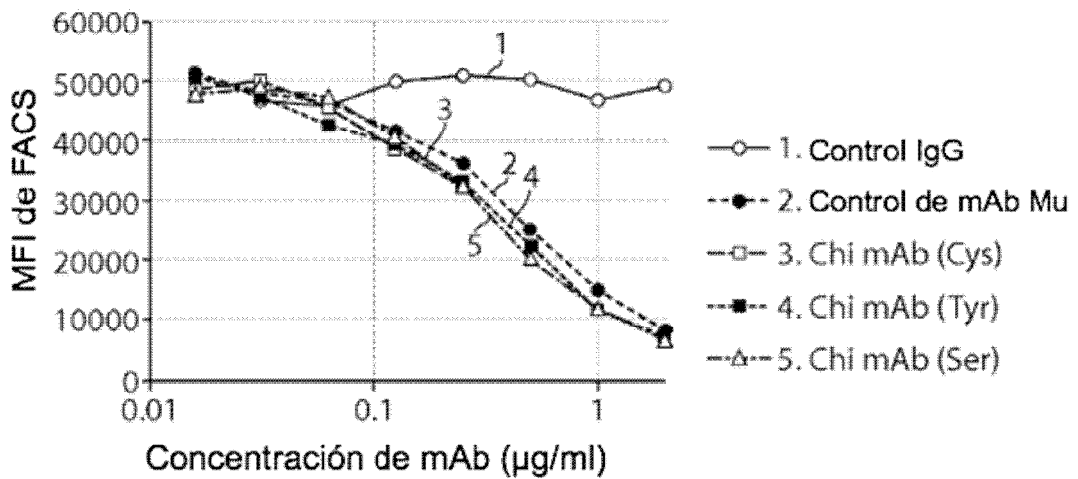


FIGURA 3B

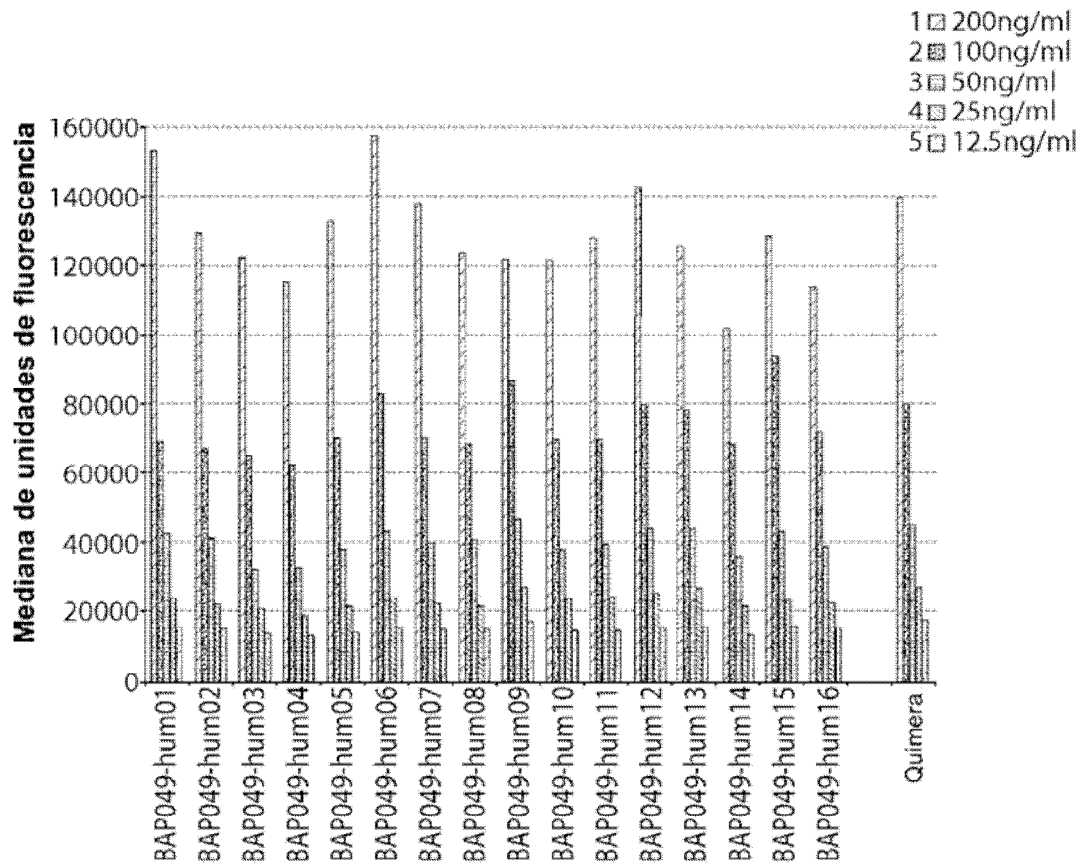


FIGURA 4

Clon No.	Concentración $\mu\text{g/mL}$	Secuencia					
		HC			LC		
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3
		4 HC únicas			9 LC únicas		
1	23.3	a	a	a	b	a	c
2	45.5	a	a	a	e	a	b
3	58.4	a	b	b	e	a	b
4	52.9	a	b	b	b	b	d
5	30	a	a	a	b	b	d
6	7.9	a	a	a	c	a	a
7	24.9	a	a	a	b	b	a
8	32.8	a	b	b	a	a	a
9	16.3	a	a	a	a	a	a
10	61.5	a	b	b	b	a	a
11	31.4	a	a	a	b	a	a
12	34.8	a	a	a	e	c	a
13	8.6	a	a	a	d	b	a
14	48.4	b	b	b	b	a	a
15	20.7	b	b	b	a	a	a
16	32.8	a	c	b	a	a	a

FIGURA 5

Experimento 1

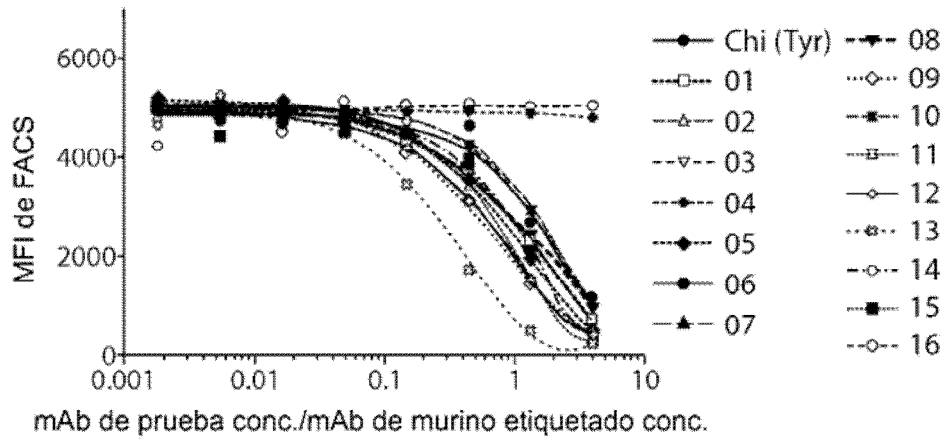


FIGURA 6A

Experimento 2

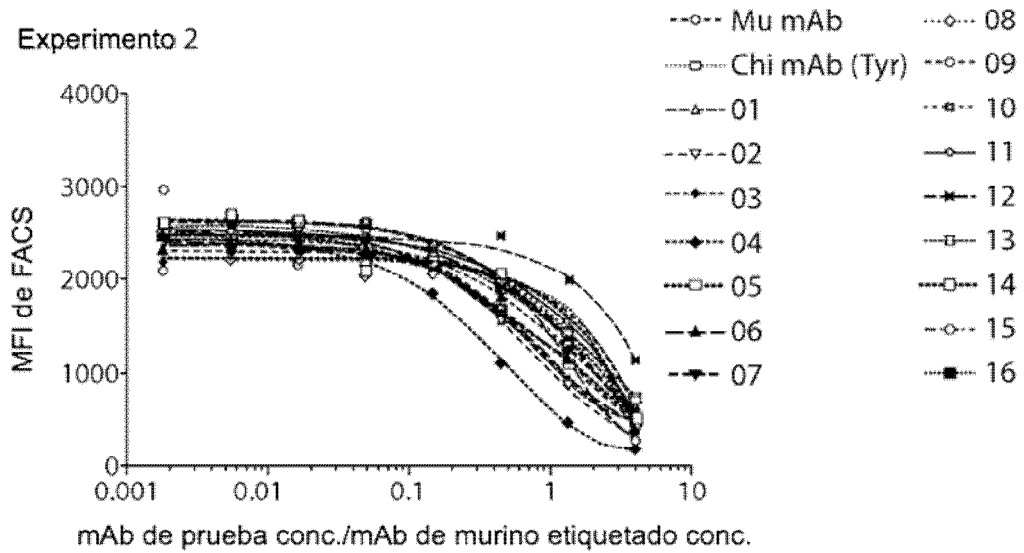


FIGURA 6B

Clon No.	Conc. $\mu\text{g/mL}$	Secuencia						Clasificación	Unión de Competición		Clasificación
		HC			LC				Datos FACS	1 ^{ra} exp.	
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3				
Quimérico	20.6	4 HC únicos			9 LC únicos						
1	23.3	a	a	a	b	a	c	2	7	2	A
2	45.5	a	a	a	e	a	b	6	3	2	D
3	58.4	a	b	b	e	a	b	7	8	14	E
4	52.9	a	b	b	b	b	d	14	15	15	B
5	30	a	a	a	b	b	d	5	5		A
6	7.9	a	a	a	c	a	a	1	7	3	D
7	24.9	a	a	a	b	b	a	4	7		D
8	32.8	a	b	b	a	a	a	7	7	4	C
9	16.3	a	a	a	a	a	a	7	2	4	B
10	61.5	a	b	b	b	a	a	7	6		C
11	31.4	a	a	a	b	a	a	6	4		B
12	34.8	a	a	a	e	c	a	3	8	16	D
13	8.6	a	a	a	d	b	a	6	1	1	D
14	48.4	b	b	b	b	a	a	16	7	15	C
15	20.7	b	b	b	a	a	a	6	7	15	C
16	32.8	a	c	b	a	a	a	15	16	15	C

*Casillas vacías significa peor que 4

FIGURA 7

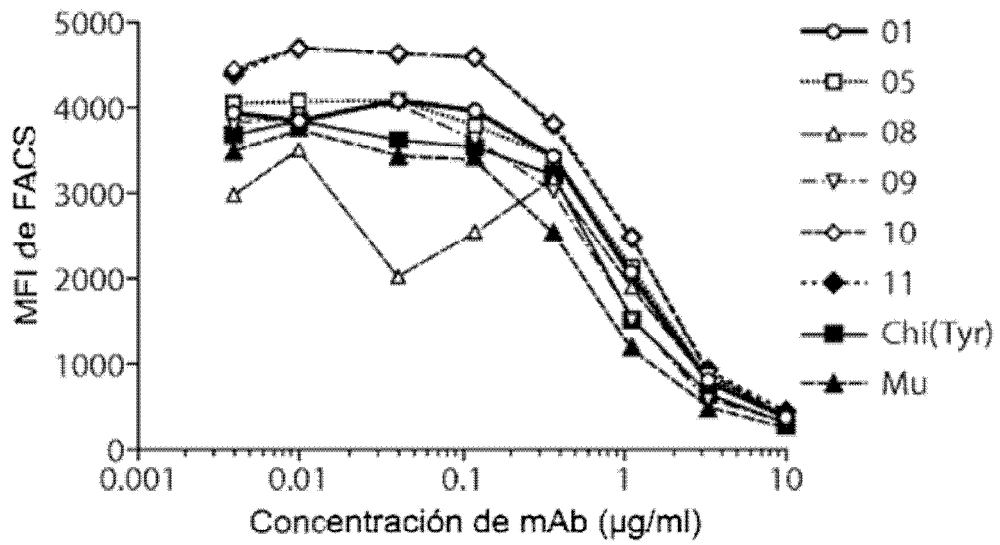


FIGURA 8A

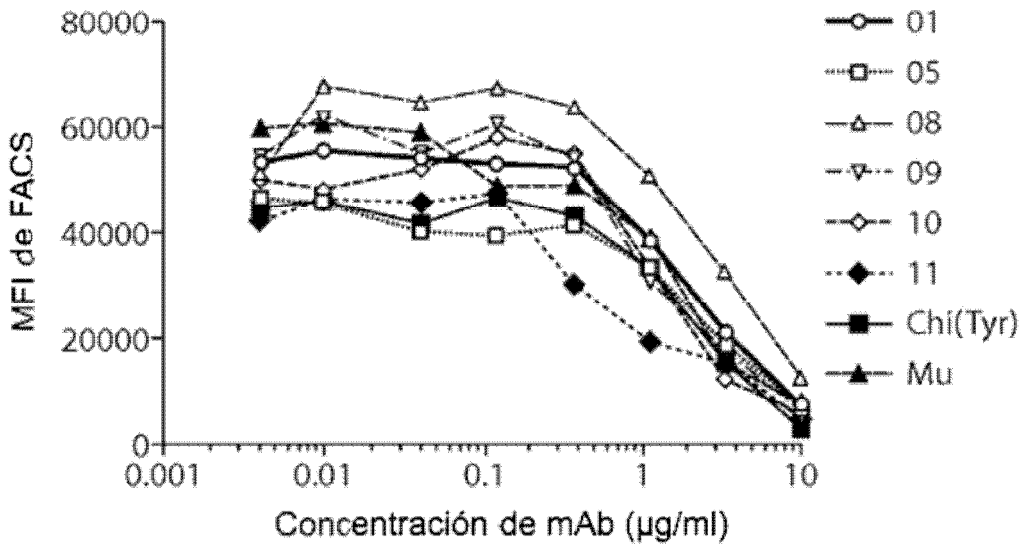


FIGURA 8B

	10	20	30	40	50	60
					
BAP049-chi-HC	QVQLVQSGSELVLRPGASVKLSCKASGYTFPTYWMHWVRQRPQGLEWIGNIYPGTGGSNF					
BAP049-hum01-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFPTYWMHWVRQATGQGLEWWMGNIYPGTGGSNF					
BAP049-hum02-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFPTYWMHWVRQATGQGLEWWMGNIYPGTGGSNF					
BAP049-hum05-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFPTYWMHWVRQATGQGLEWWMGNIYPGTGGSNF					
BAP049-hum06-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFPTYWMHWVRQATGQGLEWWMGNIYPGTGGSNF					
BAP049-hum07-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFPTYWMHWVRQATGQGLEWWMGNIYPGTGGSNF					
BAP049-hum09-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFPTYWMHWVRQATGQGLEWWMGNIYPGTGGSNF					
BAP049-hum11-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFPTYWMHWVRQATGQGLEWWMGNIYPGTGGSNF					
BAP049-hum12-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFPTYWMHWVRQATGQGLEWWMGNIYPGTGGSNF					
BAP049-hum13-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFPTYWMHWVRQATGQGLEWWMGNIYPGTGGSNF					
BAP049-hum03-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFPTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF					
BAP049-hum04-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFPTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF					
BAP049-hum08-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFPTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF					
BAP049-hum10-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFPTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF					
BAP049-hum14-HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFPTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF					
BAP049-hum15-HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFPTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF					
BAP049-hum16-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFPTYWMHWVRQAPQGLEWWMGNIYPGTGGSNF					
	70	80	90	100	110	
					
BAP049-chi-HC	DEKFKNRTSLTVDTSSTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS					
BAP049-hum01-HC	DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS					
BAP049-hum02-HC	DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS					
BAP049-hum05-HC	DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS					
BAP049-hum06-HC	DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS					
BAP049-hum07-HC	DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS					
BAP049-hum09-HC	DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS					
BAP049-hum11-HC	DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS					
BAP049-hum12-HC	DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS					
BAP049-hum13-HC	DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS					
BAP049-hum03-HC	DEKFKNRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS					
BAP049-hum04-HC	DEKFKNRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS					
BAP049-hum08-HC	DEKFKNRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS					
BAP049-hum10-HC	DEKFKNRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS					
BAP049-hum14-HC	DEKFKNRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS					
BAP049-hum15-HC	DEKFKNRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS					
BAP049-hum16-HC	DEKFKNRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS					

FIGURA 9A

ES 2 716 685 T3

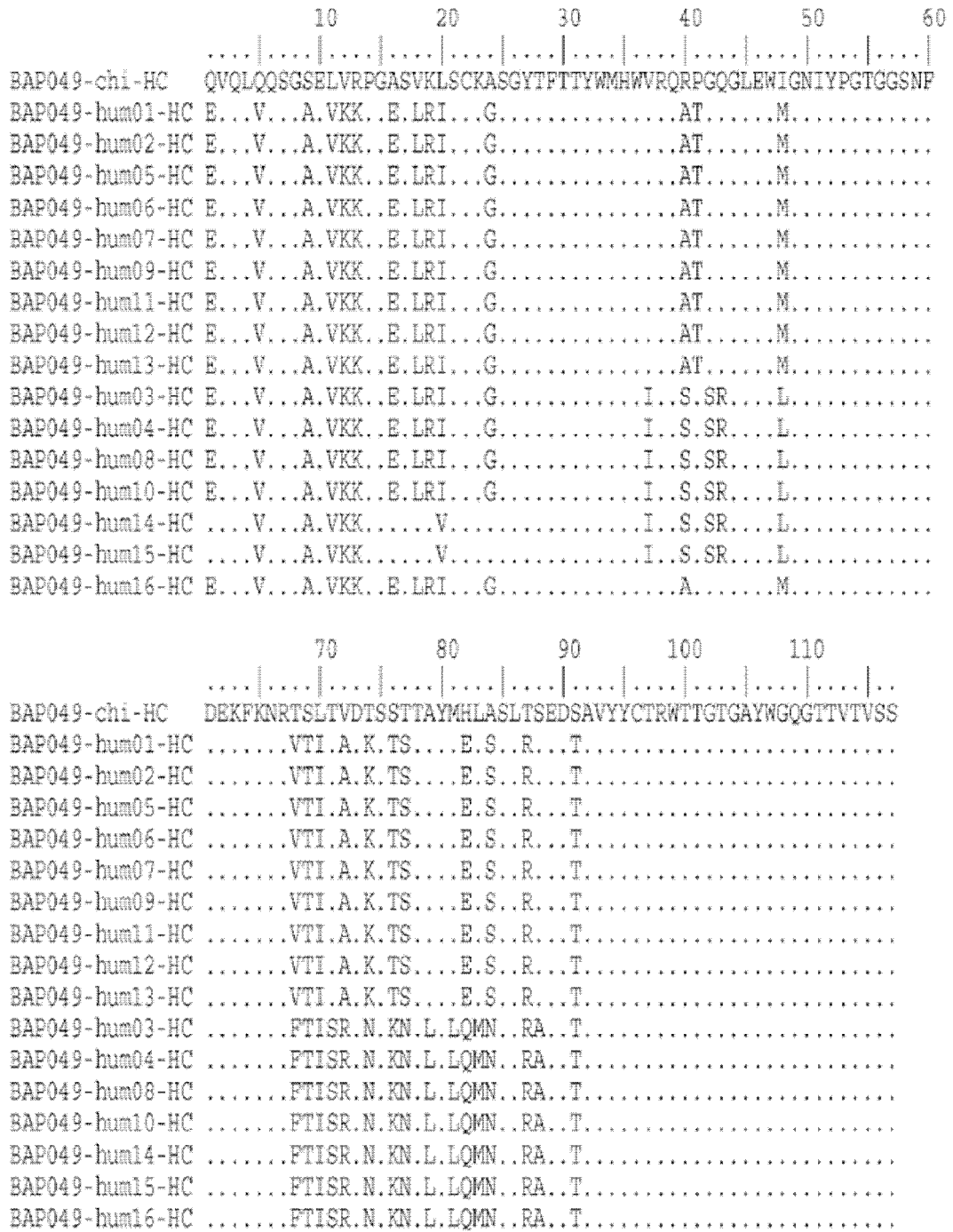


FIGURA 9B

ES 2 716 685 T3

```

          10      20      30      40      50      60
BAP049-chi-LC  ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP049-hum08-LC EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLDLSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum09-LC EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLDLSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum15-LC EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLDLSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum16-LC EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLDLSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum10-LC EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCCKSSQSLDLSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum11-LC EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCCKSSQSLDLSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum14-LC EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCCKSSQSLDLSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum06-LC DIVMTQTPSLPVPVTPGEPASISCKSSQSLDLSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum07-LC EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCCKSSQSLDLSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR
BAP049-hum13-LC DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQSLDLSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR
BAP049-hum12-LC DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLDLSGNQKNFLTWYLLQKPGQSPQLLIYWASTR
BAP049-hum02-LC DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLDLSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum03-LC DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLDLSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum01-LC EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCCKSSQSLDLSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum04-LC EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCCKSSQSLDLSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR
BAP049-hum05-LC EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCCKSSQSLDLSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR

          70      80      90     100     110
BAP049-chi-LC  ESGVPRFRFSGSGSDTFTLTISLQPEDIAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum08-LC ESGVPSRFSGSGSDTFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum09-LC ESGVPSRFSGSGSDTFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum15-LC ESGVPSRFSGSGSDTFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum16-LC ESGVPSRFSGSGSDTFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum10-LC ESGVPSRFSGSGSDTFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum11-LC ESGVPSRFSGSGSDTFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum14-LC ESGVPSRFSGSGSDTFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum06-LC ESGVPSRFSGSGSDTFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum07-LC ESGVPSRFSGSGSDTFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum13-LC ESGVPSRFSGSGSDTFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum12-LC ESGVPSRFSGSGSDTFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum02-LC ESGIPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum03-LC ESGIPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum01-LC ESGVPSRFSGSGSDTFTLTISLQPEDFATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum04-LC ESGVPSRFSGSGSDTFTFTISSLQPEDIAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum05-LC ESGVPSRFSGSGSDTFTFTISSLQPEDIAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK

```

FIGURA 10A

ES 2 716 685 T3

	10	20	30	40	50	60
BAP049-chi-LC					
BAP049-chi-LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTR					
BAP049-hum08-LC	E..L...	DFQS..PK...	IT.....		A.R...	Y....
BAP049-hum09-LC	E..L...	DFQS..PK...	IT.....		A.R...	Y....
BAP049-hum15-LC	E..L...	DFQS..PK...	IT.....		A.R...	Y....
BAP049-hum16-LC	E..L...	DFQS..PK...	IT.....		A.R...	Y....
BAP049-hum10-LC	E..L...	AT.SLSP..RA.L			A.R...	Y....
BAP049-hum11-LC	E..L...	AT.SLSP..RA.L			A.R...	Y....
BAP049-hum14-LC	E..L...	AT.SLSP..RA.L			A.R...	Y....
BAP049-hum06-LCT.L..P..P.	PASI.....			A.R...	Y....
BAP049-hum07-LC	E..L...	AT.SLSP..RA.L			KA....	Y....
BAP049-hum13-LC	.V.....L..P..L.	QPASI.....			KA....	Y....
BAP049-hum12-LC	..Q.....	SASV.DR..IT			L....S.Q.	Y....
BAP049-hum02-LC	..Q.....	SASV.DR..IT			A.R...	Y....
BAP049-hum03-LC	..Q.....	SASV.DR..IT			A.R...	Y....
BAP049-hum01-LC	E..L...	AT.SLSP..RA.L			A.R...	Y....
BAP049-hum04-LC	E..L...	AT.SLSP..RA.L			KA....	Y....
BAP049-hum05-LC	E..L...	AT.SLSP..RA.L			KA....	Y....

	70	80	90	100	110
BAP049-chi-LC				
BAP049-chi-LC	ESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPCTFGQGTQKVEIK				
BAP049-hum08-LCS..S...	G...F...	LE..A.TY
BAP049-hum09-LCS..S...	G...F...	LE..A.TY
BAP049-hum15-LCS..S...	G...F...	LE..A.TY
BAP049-hum16-LCS..S...	G...F...	LE..A.TY
BAP049-hum10-LCS..S...	G...F...	LE..A.TY
BAP049-hum11-LCS..S...	G...F...	LE..A.TY
BAP049-hum14-LCS..S...	G...F...	LE..A.TY
BAP049-hum06-LCS..S...	G...F...	LE..A.TY
BAP049-hum07-LCS..S...	G...F...	LE..A.TY
BAP049-hum13-LCS..S...	G...F...	LE..A.TY
BAP049-hum12-LCS..S...	G...F...	LE..A.TY
BAP049-hum02-LC	...I.P..S...	YG.....	NNIES..A.Y.FY
BAP049-hum03-LC	...I.P..S...	YG.....	NNIES..A.Y.FY
BAP049-hum01-LCS..S...	G.E.....	L.PD.F.TY
BAP049-hum04-LCS..S...	G...F...	L.P.I.TY
BAP049-hum05-LCS..S...	G...F...	L.P.I.TY

FIGURA 10B

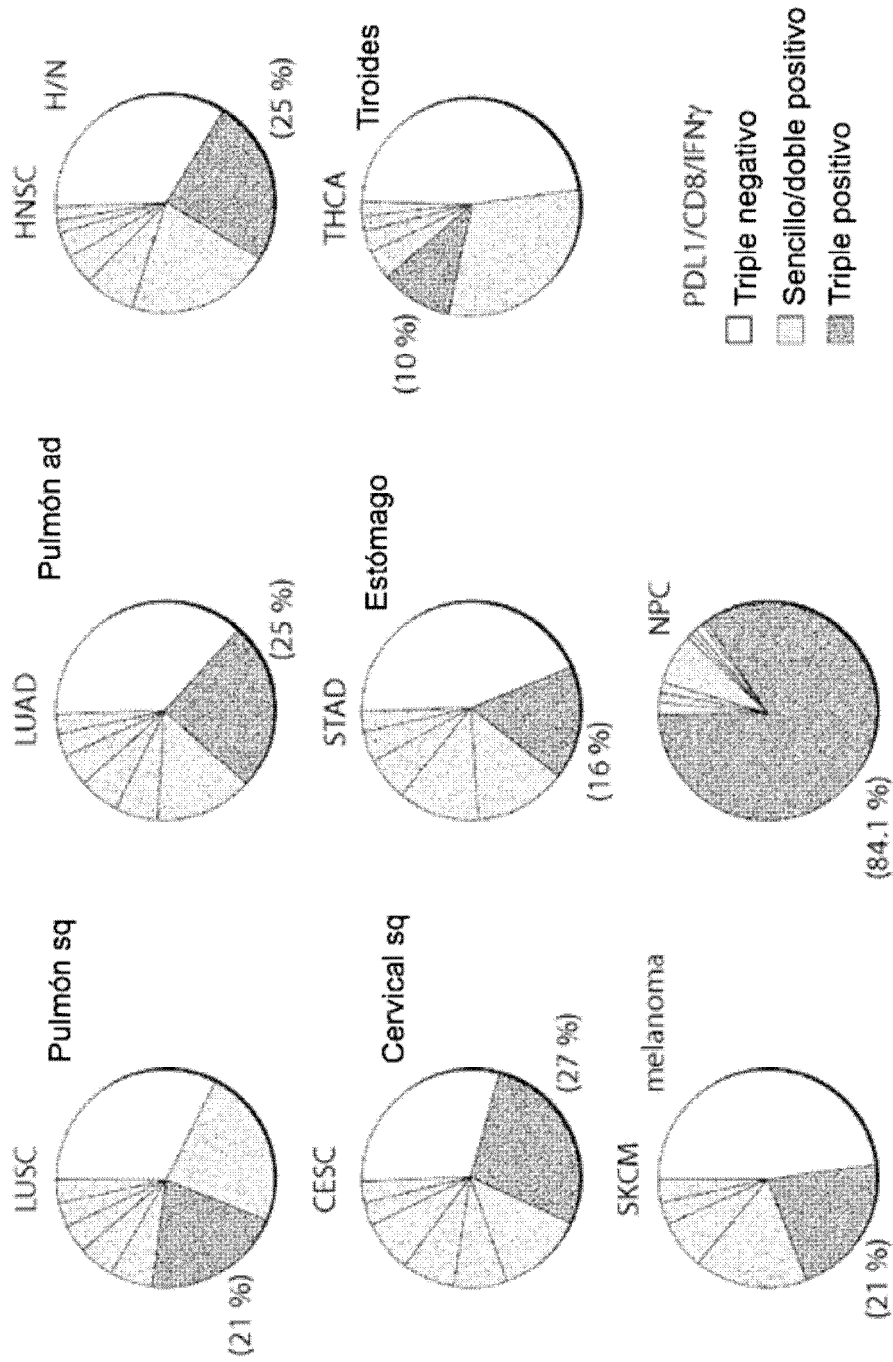


FIGURA 11

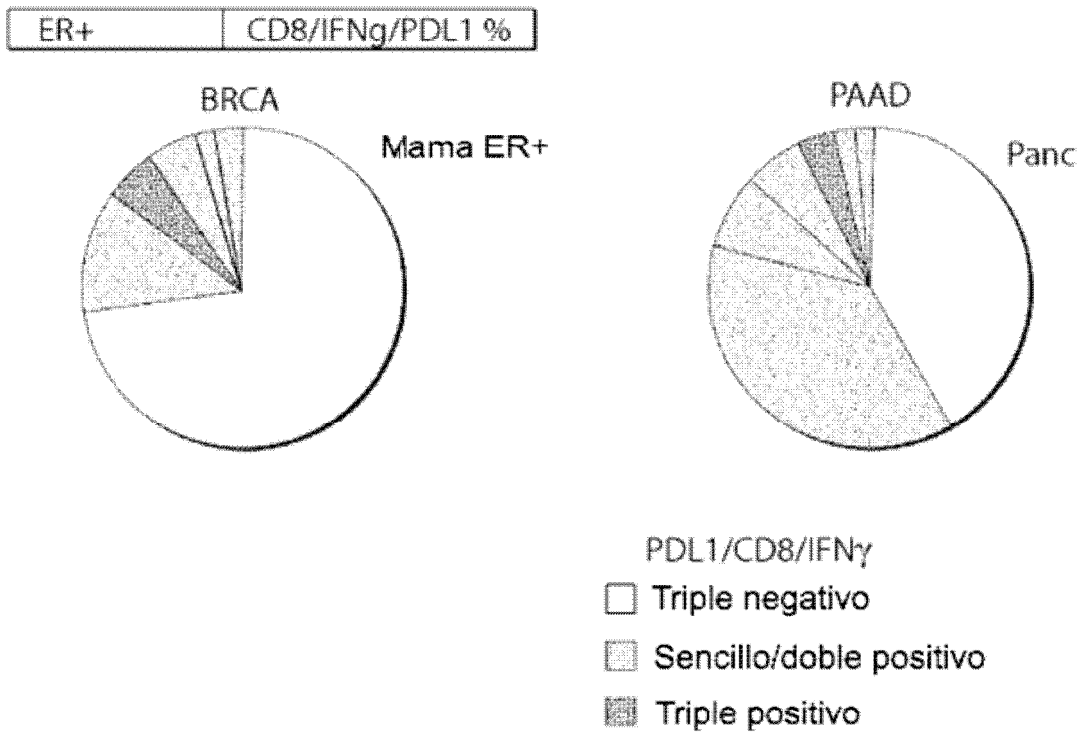


FIGURA 12

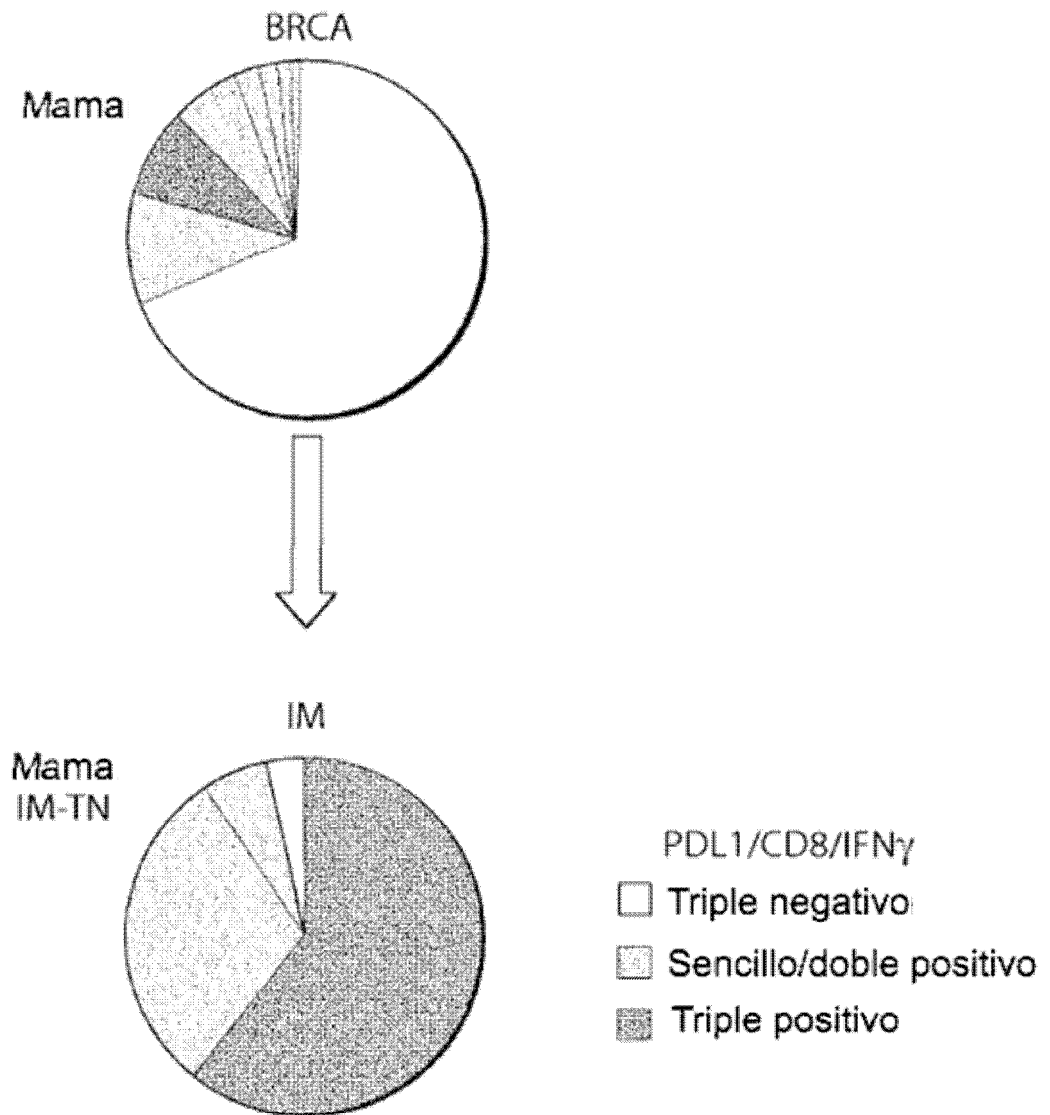


FIGURA 13

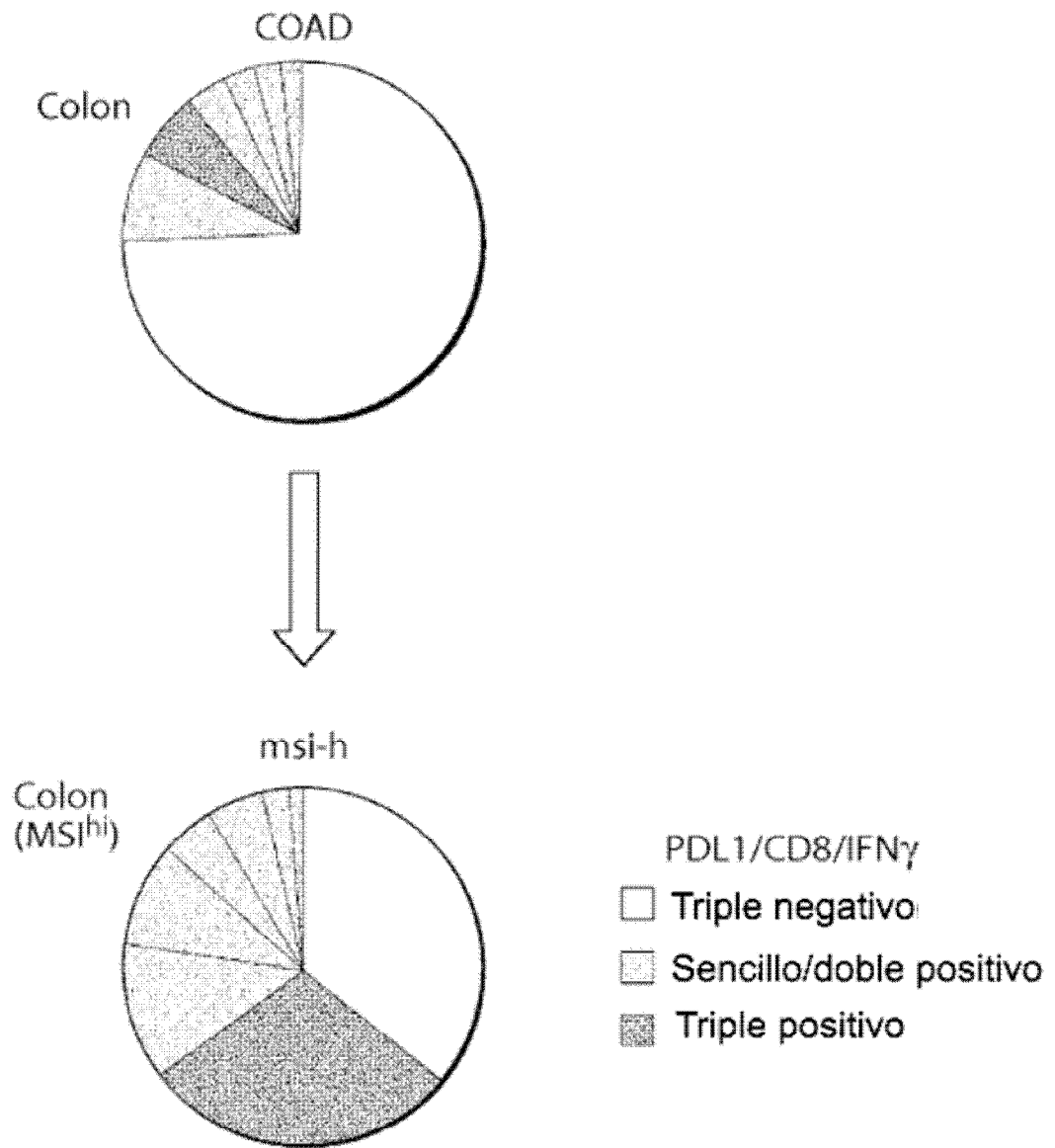
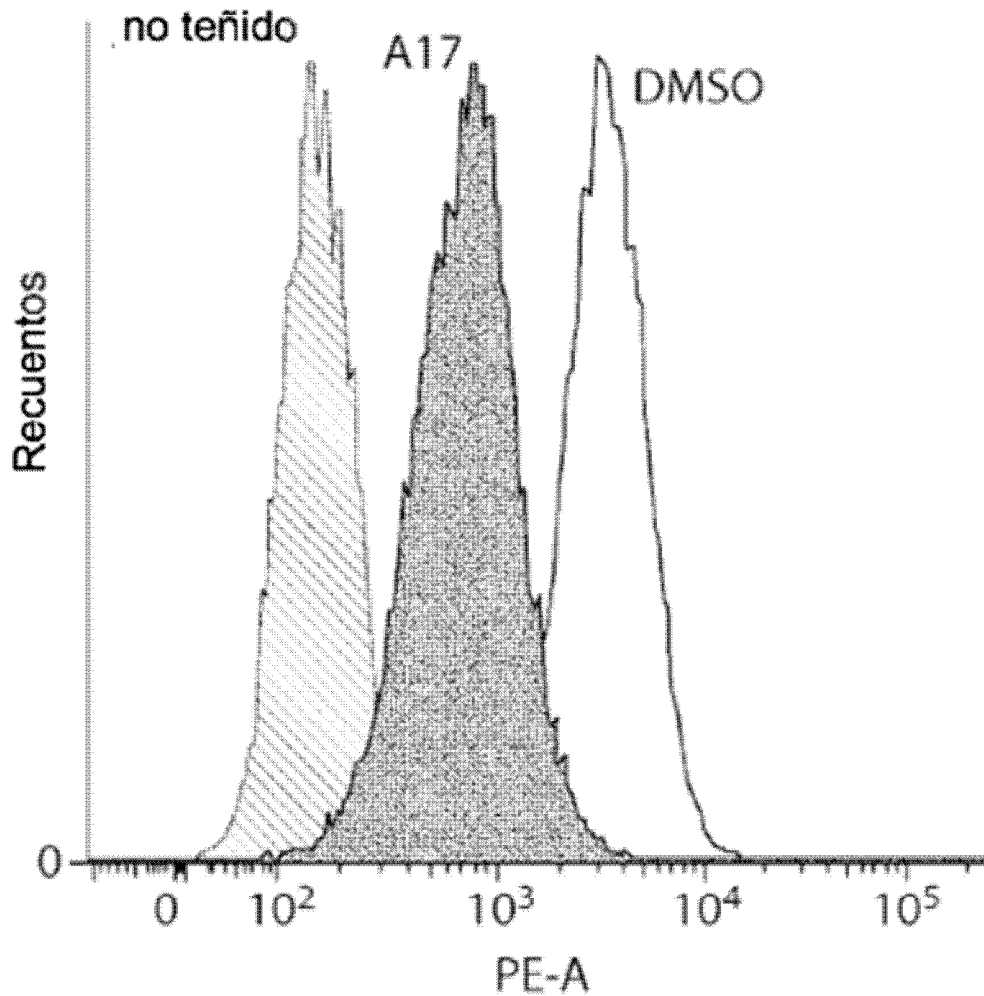


FIGURA 14

Compuesto A17 regula por disminución exp PDL1
(cMET^{amp} NSCLC, EBC-1)



Expresión PDL1 mediante Citometría de Flujo

FIGURA 15

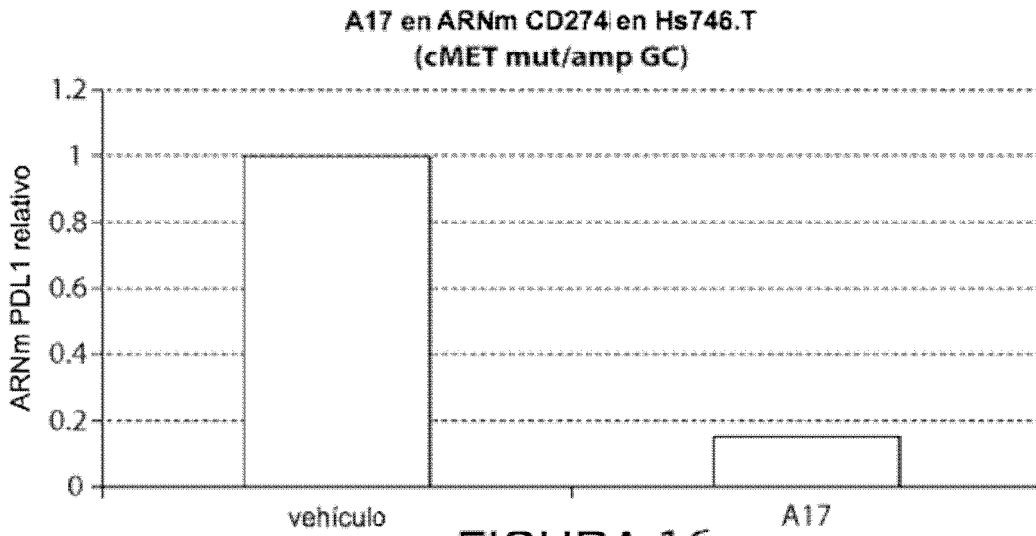


FIGURA 16

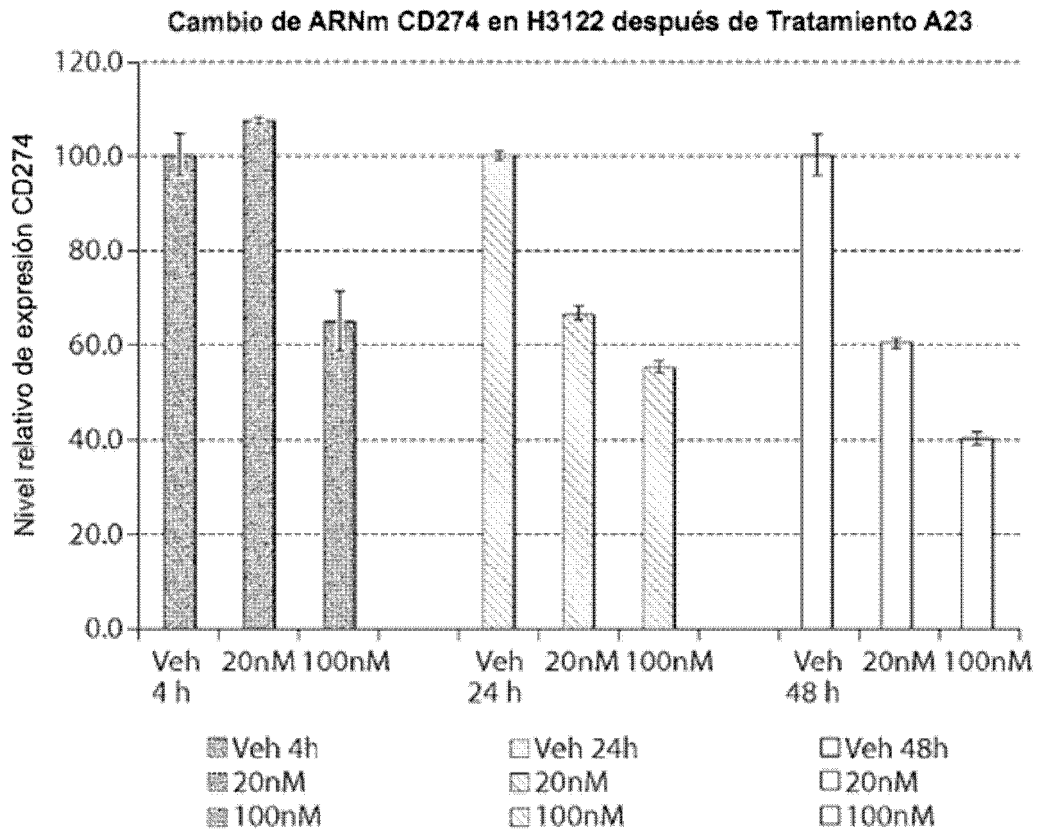


FIGURA 17

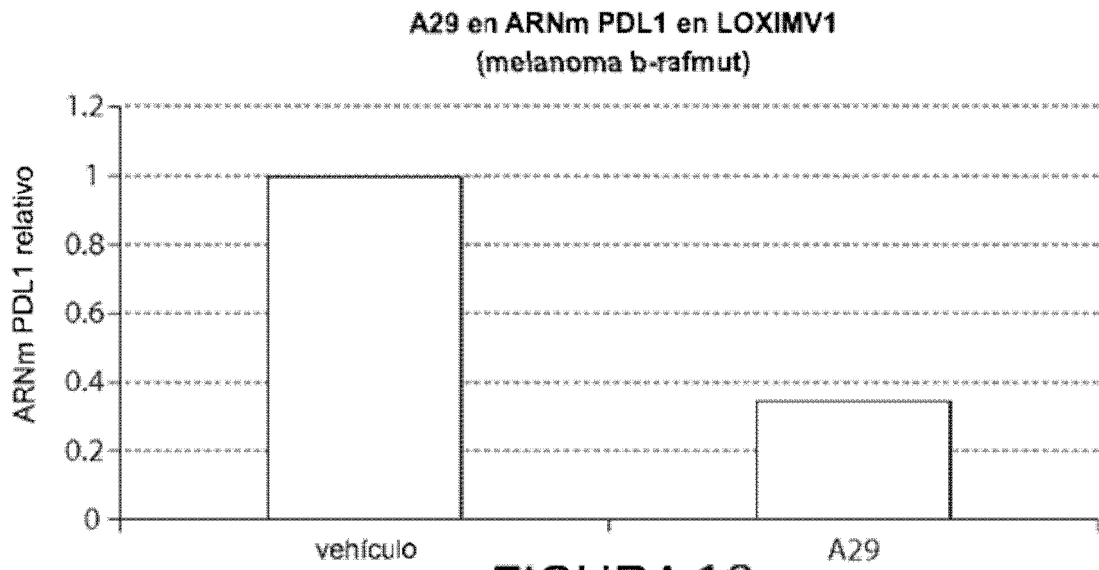


FIGURA 18

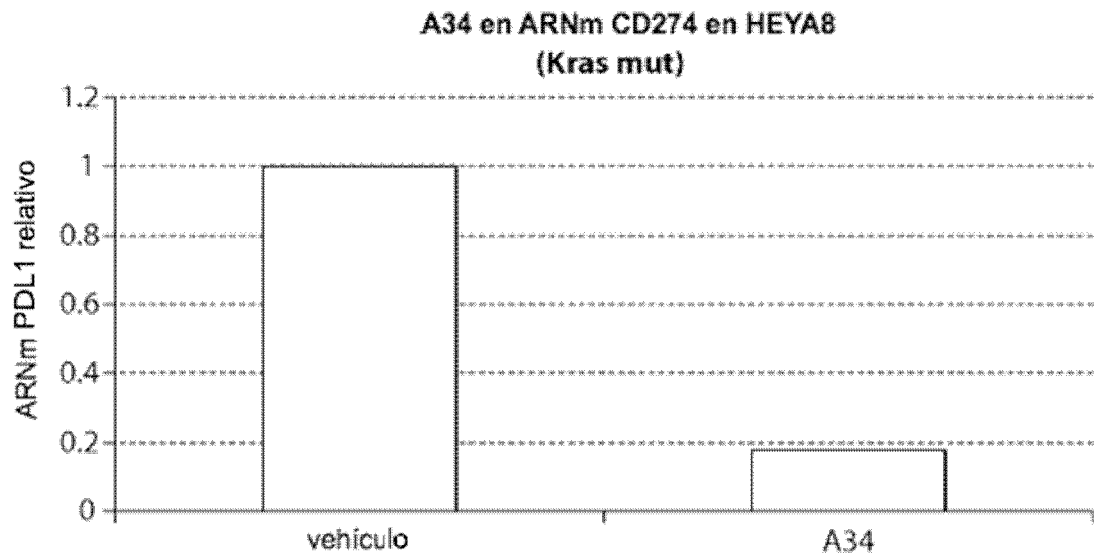


FIGURA 19

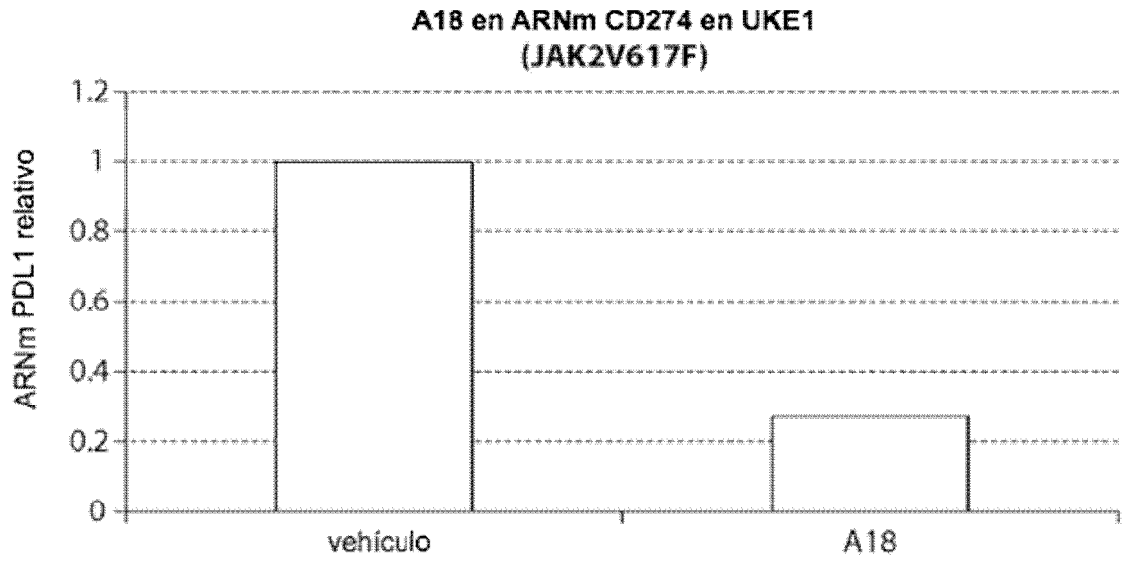


FIGURA 20