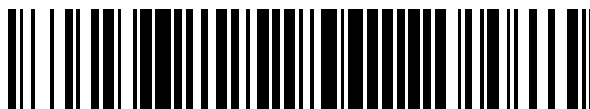


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 723 827**

51 Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.11.2012** **PCT/US2012/064376**
87 Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2013** **WO13071056**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2012** **E 12848554 (7)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019** **EP 2776042**

54 Título: **Terapia de combinación de fármacos para el tratamiento de tumores sólidos**

30 Prioridad:

11.11.2011 US 201161558732 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.09.2019

73 Titular/es:

DUKE UNIVERSITY (100.0%)
2812 Erwin Road Suite 206
Durham, North Carolina 27705, US

72 Inventor/es:

HURWITZ, HERBERT I. y
VLAHOVIC, GORDANA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 723 827 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

Terapia de combinación de fármacos para el tratamiento de tumores sólidos

5 Antecedentes de la invención

IGF1R es una RTK de transmembrana que se une principalmente a IGF-1 pero también a IGF-II y a insulina con menor afinidad. La unión de IGF-1 a su receptor da como resultado la oligomerización del receptor, la activación de la tirosina quinasa, la autofosforilación del receptor intermolecular y la fosforilación de sustratos celulares (los sustratos principales son IRS1 y Shc). El IGF1R activado por ligando induce actividad mitogénica en las células normales y desempeña un papel importante en el crecimiento anómalo. Un papel fisiológico principal del sistema de IGF-1 es la estimulación de un crecimiento y una regeneración normales. El IGF1R (receptor del factor de crecimiento insulínico de tipo 1) sobreexpresado puede iniciar la mitogénesis y estimular la transformación neoplásica dependiente de ligando. Además, IGF1R desempeña un papel importante en el establecimiento y el mantenimiento del fenotipo maligno. A diferencia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF), no se ha identificado ninguna forma oncogénica mutante del IGF1R. Sin embargo, se ha demostrado que varios oncogenes afectan a IGF-1 y la expresión de IGF1R. Se ha observado correlación entre una reducción de la expresión de IGF1R y la resistencia a la transformación. La exposición de las células al ARNm antisentido a ARN de IGF1R previene el crecimiento en agar blando de varias líneas celulares de tumores humanos. IGF1R elimina el progreso a la apoptosis, tanto *in vivo* como *in vitro*. También se ha mostrado que una disminución en el nivel de IGF1R por debajo de los niveles de tipo natural causa la apoptosis de las células tumorales *in vivo*. La capacidad de la alteración de IGF1R para causar apoptosis parece disminuir en las células normales no tumorales.

La ruta de IGF-1 tiene un papel importante en el desarrollo de tumores en el ser humano. La sobreexpresión de IGF1R se encuentra frecuentemente en diversos tumores (mama, colon, pulmón, sarcoma) y a menudo está asociada a un fenotipo agresivo. Las altas concentraciones circulantes de IGF1 están fuertemente correlacionadas con riesgo de cáncer de próstata, pulmón y mamá. Además, se requiere IGF1R para el establecimiento y mantenimiento del fenotipo transformado *in vitro* e *in vivo* (Baserga R. Exp. Cell. Res., 1999, 253, 1-6). La actividad de quinasa de IGF1R es esencial para la actividad de transformación de varios oncogenes: EGFR, PDGFR, antígeno T de SV40, Ras activado, Raf, y v-Src. La expresión de IGF1R en fibroblastos normales induce fenotipos neoclásicos, que a continuación pueden formar tumores *in vivo*. La expresión de IGF1R desempeña un papel importante en el crecimiento independiente de anclaje. También se ha mostrado que IGF1R protege a las células de la apoptosis inducida por quimioterapia, radiación, y citoquinas. Por el contrario, se ha mostrado que la inhibición del IGF1R endógeno mediante un vector de expresión con formación de triple hélice o antisentido de IGF1R negativo dominante reprime la actividad transformadora *in vitro* y el crecimiento tumoral en modelos de animales.

Se ha mostrado que la diana de mamíferos de inhibición de rapamicina (mTOR) puede inducir la señalización del receptor 1 del factor de crecimiento insulínico (IGF1R) corriente arriba dando como resultado la activación de AKT en células cancerígenas. Se ha sugerido que este fenómeno desempeña un papel en la atenuación de las respuestas celulares a la inhibición de mTOR y puede atenuar la actividad clínica de inhibidores de mTOR. Se ha descubierto el aumento en pAKT, por ejemplo, en aproximadamente un 50 % de los tumores de todos los pacientes de un estudio en Fase I en pacientes con tumores sólidos avanzados (Taberno *et al.*, Journal of Clinical Oncology, 26 (2008), pág. 1603-1610).

Quek *et al.* (2011) "Combination mTOR and IGF-1R inhibition: Phase I trial of everolimus and figitumumab in patients with advanced sarcomas and other solid tumors", ClinCancer Res, vol. 17, n.º 4, 871-879, desvelan un ensayo en fase I en pacientes con sarcomas avanzados y otros tumores sólidos usando una combinación de everolimus y figitumumab.

Beltran *et al.* (2011) "Efficacy of ganitumas (AMG479), Alone and in Combination with Rapamycin, in Ewing's and Osteogenic Sarcoma Models", Clin Cancer Res, vol. 337, n.º 3, 644-654, desvelan un estudio relacionado con la eficacia de ganitumab para el tratamiento de sarcomas.

"Phase I Study of mTOR inhibitor RAD001 in Combination with IGF-1R Inhibition AMG479 for Patients with Advanced Solid Tumors and Colorectal Cancer" desvela un estudio relacionado con la seguridad y los efectos de la combinación de RAD001 y AMG479 en cáncer.

Sumario de la invención

En un aspecto de la invención, se proporciona un inhibidor de IGF1R, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación (por ejemplo, simultánea, secuencial, o alternativamente) con un inhibidor de mTOR, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) en un sujeto, de acuerdo con las reivindicaciones anexas.

También se describe un método para el tratamiento de cáncer en un sujeto, que comprende, que consiste en, o que consiste básicamente en administrar al sujeto en combinación (por ejemplo, simultánea, secuencial, o

alternativamente) cantidades terapéuticamente eficaces de un inhibidor de IGF1R y un inhibidor de mTOR.

Otro aspecto de la presente invención proporciona ganitumab y everolimus para su uso en un método de tratamiento de un cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) en un sujeto, de acuerdo con las reivindicaciones anexas.

- 5 También se describe un método de tratamiento de cáncer en un sujeto refractario a terapia convencional, que comprende, que consiste en, o que consiste básicamente en administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de IGF1R en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de mTOR.
- 10 En ciertos aspectos, el inhibidor de IGF1R comprende, consiste en, o consiste básicamente en un anticuerpo. En otros aspectos, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En ciertas realizaciones, el anticuerpo es ganitumab (también conocido como AMG 479).
- 15 En otro aspecto, el inhibidor de mTOR se selecciona entre el grupo que consiste en rapamicina (sirolimus) y derivados y/o análogos de la misma, tales como everolimus o RAD001; CCI-779, ABT578, SAR543, ascomicina (un análogo de etilo de FK506), AP23573, AP23841, KU-0063794, INK-128, EX2044, EX3855, EX7518, o compuestos que se unen a la hendidura de unión de ATP de mTOR, tales como AZD08055 y OSI027, y las combinaciones de los mismos. En realizaciones preferentes, el inhibidor de mTOR comprende everolimus.
- 20 En otro aspecto más, el inhibidor de IGF1R y el inhibidor de mTOR se administran conjuntamente al sujeto en la misma formulación. En otras realizaciones, el inhibidor de IGF1R y el inhibidor de mTOR se administran conjuntamente al sujeto en formulaciones diferentes (por ejemplo, una formulación intravenosa y una formulación oral).
- 25 En otros aspectos, el inhibidor de IGF1R y el inhibidor de mTOR se administran conjuntamente al sujeto mediante la misma ruta. Alternativamente, en otros aspectos el inhibidor de IGF1R y el inhibidor de mTOR se administran conjuntamente al sujeto mediante rutas diferentes.
- 30 En otro aspecto más, la administración al sujeto es simultánea. En otros aspectos, la administración al sujeto es secuencial.
- 35 En otros aspectos, el inhibidor de IGF1R se administra en una cantidad de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg. En ciertas realizaciones, el inhibidor de IGF1R se administra en una cantidad de 5 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de 10 mg/kg a 22 mg/kg, o de 12 mg/kg a 20 mg/kg. En aspectos específicos, el inhibidor de IGF1R se administra en una cantidad de 12 mg/kg o una cantidad de 20 mg/kg.
- 40 En otros aspectos más, el inhibidor de mTOR se administra en una cantidad de 0,1 mg a 10 mg. En ciertas realizaciones, el inhibidor de mTOR se administra en una cantidad de 2 mg a 8 mg.
- 45 En otros aspectos, el inhibidor de IGF1R se administra de una forma seleccionada entre el grupo que consiste en una vez al día, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, o las combinaciones de las mismas, con interrupciones, cambios, o alteraciones, de acuerdo con la necesidad médica.
- 50 En otros aspectos más, el inhibidor de mTOR se administra de una forma seleccionada entre el grupo que consiste en diaria, seis días a la semana, cinco días a la semana, cuatro días a la semana, tres días a la semana, dos días a la semana, un día a la semana, o las combinaciones de las mismas.
- 55 Los métodos pueden comprender administrar al sujeto ganitumab a 12 mg/kg cada dos semanas y everolimus a 5 mg cinco veces a la semana.
- 60 También se describe un método de tratamiento de una enfermedad de tumor sólido en un sujeto, que comprende, que consiste en, o que consiste básicamente en administrar al sujeto 12 mg/kg de ganitumab cada dos semanas y 5 mg de everolimus diariamente.
- 65 También se describe un método de tratamiento de una enfermedad de tumor sólido en un sujeto que comprende, que consiste en, o que consiste básicamente en administrar al sujeto 12 mg/kg de ganitumab cada dos semanas y 5 mg de everolimus cinco días por semana.
- 70 También se describe un método de tratamiento de una enfermedad de tumor sólido en un sujeto que comprende, que consiste en, o que consiste básicamente en administrar al sujeto 12 mg/kg de ganitumab cada dos semanas y 5 mg de everolimus tres días por semana.
- 75 En algunos aspectos, el cáncer de pulmón no microcítico es un adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma macrocítico, y similar.

En otros aspectos más, el sujeto se trata durante al menos dos semanas, cuatro semanas, ocho semanas, al menos tres meses, al menos cuatro meses, al menos seis meses, al menos nueve meses, o al menos durante un año.

Además, los métodos pueden comprender, consistir en, o consistir básicamente en administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los siguientes tratamientos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en radiación, agentes citotóxicos, agentes quimioterapéuticos, agentes anticancerígenos, y las combinaciones de los mismos.

También se describe un kit que comprende, que consiste en, o que consiste básicamente en un recipiente, comprendiendo el recipiente un inhibidor de IGF1R y un inhibidor de mTOR, e instrucciones impresas que se refieren al uso de un tratamiento combinado de un inhibidor de IGF1R y un inhibidor de mTOR para un sujeto como método para tratar cáncer en un sujeto. En ciertas realizaciones, el kit comprende además un diluyente estéril. En algunas realizaciones, el inhibidor de IGF1R y el inhibidor de mTOR están en recipientes distintos.

Breve descripción de las figuras

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La Figura 10 proporciona la secuencia polipeptídica de la región constante de anticuerpo de cadena ligera kappa humana y una región constante de anticuerpo de cadena pesada de IgG1.

Descripción de realizaciones

Con el fin de estimular la comprensión de los principios de la presente divulgación, a continuación se hará referencia a realizaciones preferentes y al lenguaje específico que se usará para describir las mismas.

Definiciones

Se cree que los siguientes términos tienen significados bien reconocidos en la técnica. Sin embargo, las siguientes definiciones se exponen para facilitar la explicación de la invención.

Los artículos "un", "uno" y "una" se usan en el presente documento para referirse a uno o a más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa al menos un elemento, y de ese modo puede incluir más de un elemento.

El término "aproximadamente", como se usa en el presente documento cuando se refiere a un valor medible tal como una cantidad de peso, tiempo, dosis, etc., pretende incluir variaciones de $\pm 20\%$ o $\pm 10\%$, más preferentemente $\pm 5\%$, incluso más preferentemente $\pm 1\%$, y aún más preferentemente $\pm 0,1\%$ de la cantidad especificada, dado que tales variaciones son apropiadas para llevar a cabo el método divulgado.

5 Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" se usan de forma intercambiable en el presente documento para referirse tanto a seres humanos como a animales no humanos. La expresión "animales no humanos" de la divulgación incluye todos los vertebrados, por ejemplo, mamíferos y no mamíferos, tales como primates no humanos, ovejas, perros, gatos, caballos, vacas, pollos, anfibios, reptiles, y similares, con fines médicos y/o de investigación de laboratorio. Preferentemente, el sujeto es un paciente humano. Más preferentemente, el sujeto es un paciente humano que tiene cáncer.

15 Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" en un sujeto se refiere a la presencia de células que poseen características habituales de las células que causan cáncer, tales como proliferación incontrolada, inmortalidad, potencial metastásico, rápido crecimiento y tasa de proliferación, y ciertas características morfológicas. A menudo, las células cancerígenas estarán en forma de un tumor o masa, pero tales células pueden existir solas en un sujeto, o pueden circular en la corriente sanguínea como células independientes, tales como células de leucemia o linfoma. Algunos ejemplos adecuados para cáncer como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, cánceres de pulmón no microcítico (NSCL), pancreático, de la cabeza y el cuello, de colon, de ovario o de mamá, o sarcoma de Ewing. Sin embargo, los cánceres que se pueden tratar mediante los métodos que se describen en el presente documento incluyen cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células broncoalveolares, cáncer óseo, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, sarcoma de Ewing, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de uréter, carcinoma de la pelvis renal, mesotelioma, cáncer hepatocelular, cáncer biliar, cáncer de riñón, carcinoma de células renales, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, glioblastoma multiforme, astrocitomas, schwannomas, ependimomas, meduloblastomas, meningiomas, carcinomas de células escamosas, adenomas de la pituitaria, incluyendo versiones refractarias de cualquiera de los cánceres anteriores, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. La afección o lesión precancerígena incluye, por ejemplo, el grupo que consiste en leucoplasia oral, queratosis actínica (queratosis solar), pólipos precancerígenos del colon o el recto, displasia epitelial gástrica, displasia adenomatosa, síndrome de cáncer de colon hereditario sin poliposis (HNPCC), esófago de Barrett, displasia de la vejiga, y afecciones cervicales precancerígenas. También se incluye dentro de esta definición la expresión "enfermedad de tumor sólido". Como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedad de tumor sólido" se refiere a las afecciones, tales como cáncer, que forman una masa tumoral anormal, como los sarcomas, carcinomas y linfomas. Algunos ejemplos adecuados de enfermedades de tumores sólidos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), tumores neuroendocrinos, tiomas, tumores fibrosos, cáncer colorrectal metastásico (mCRC), y similares. En ciertas realizaciones, la enfermedad de tumor sólido es un adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma macrocítico y similar.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibidor de IGF1R" se refiere a cualquier inhibidor de IGF1R que se conozca en la actualidad en la técnica o que se identifique en el futuro, e incluye cualquier entidad química que, tras administración a un sujeto, da como resultado la inhibición de una actividad biológica asociada a la activación del receptor de IGF-1 en el sujeto, incluyendo cualquiera de los efectos biológicos corriente abajo que resultarían de otro modo de la unión a IGF1R o cualquiera de sus ligandos naturales. Tales inhibidores de IGF1R incluyen cualquier agente que pueda bloquear la activación de IGF1R o cualquiera de los efectos biológicos corriente abajo de la activación de IGF1R que sean pertinentes para tratar cáncer en un sujeto.

55 Un inhibidor de IGF1R puede actuar mediante cualquier mecanismo. Algunos ejemplos no limitantes de tales mecanismos incluyen unión directa al dominio intracelular del receptor e inhibición de su actividad de quinasas. Alternativamente, tal inhibidor puede actuar ocupando el sitio de unión del ligando o una parte del mismo del receptor de IGF-1, haciendo de ese modo al receptor inaccesible a su ligando natural de un modo tal que se prevenga o reduzca su actividad biológica normal. Alternativamente, tal inhibidor puede actuar por modulación de la dimerización de los polipéptidos de IGF1R, o la interacción de los polipéptidos de IGF1R con otras proteínas, reducir la cantidad de IGF1R activo presente en la superficie celular (por ejemplo, por reducción de la cantidad de IGF1R que se transcribe, traduce, modifica post-traduccionalmente, o transporta a la superficie de la célula, o por aumento de la tasa a la que se retira IGF1R de la superficie celular) o mejorar la ubiquitinación y la degradación endocítica de IGF1R. Un inhibidor de IGF1R también puede actuar por reducción de la cantidad de IGF-1 disponible para activar IGF1R, por ejemplo antagonizando la unión de IGF-1 a su receptor, reduciendo el nivel de IGF-1, o estimulando la asociación de IGF-1 a proteínas distintas de IGF1R tales como proteínas de unión a IGF (por ejemplo, IGFBP2 o IGFBP3). Los inhibidores de IGF1R incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de bajo peso molecular, anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, construcciones antisentido, ARN inhibidores pequeños (es decir, ARN interferente por ARNdc; ARNi), fragmentos de receptor solubles, peptidocuerpos, avimeros, y ribozimas.

- En algunos aspectos, los inhibidores de IGF1R pueden incluir, por ejemplo, inhibidores de IGF1R de imidazopirazina, inhibidores de IGF1R de quinazolina, inhibidores de IGF1R de pirido-pirimidina, inhibidores de IGF1R de pirimido-pirimidina, inhibidores de IGF1R de pirrolo-pirimidina, inhibidores de IGF1R de pirazolo-pirimidina, inhibidores de IGF1R de fenilamino-pirimidina, inhibidores de IGF1R de oxindol, inhibidores de IGF1R de indolocarbazol, inhibidores de IGF1R de ftalazina, inhibidores de IGF1R de isoflavona, inhibidores de IGF1R de quinalona, e inhibidores de IGF1R de tirfostina, y todas las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de tales inhibidores de IGF1R, inhibidores de IGF1R de imidazopirazina, inhibidores de IGF1R de basados en pirimidina, ciclolignanos, ciclolignanos, pirrolopirimidinas, pirrolotriazina, pirrolo[2,3-d], heteroaril-aril ureas, y similares.
- Algunos ejemplos específicos adicionales de inhibidores de IGF1R adecuados incluyen h7C10 (Centre de Recherche Pierre Fabre), un antagonista de IGF-1; EM-164 (ImmunoGen Inc.), un modulador de IGF1R; CP-751871 (Pfizer Inc.), un antagonista de IGF-1; lanreotido (Ipsen), un antagonista de IGF-1; oligonucleótidos de IGF1R (Lynx Therapeutics Inc.); oligonucleótidos de IGF-1 (National Cancer Institute); inhibidores de IGF1R de proteína-tirosina quinasa en desarrollo por Novartis (por ejemplo, NVP-AEW541, García-Echeverría, C. *et al.* (2004) *Cancer Cell* 5:231-239; o NVP-ADW742, Mitsiades, C. S. *et al.* (2004) *Cancer Cell* 5:221-230); inhibidores de IGF1R de proteína-tirosina quinasa (Ontogen Corp); AG-1024 (Camirand, A. *et al.* (2005) *Breast Cancer Research* 7:R570-R579 (DOI 10.1186/bcr1028); Camirand, A. y Pollak, M. (2004) *Brit. J. Cancer* 90:1825-1829; Pfizer Inc.), un antagonista de IGF-1; las tirfostinas-AG-538 e I-OMe-AG 538; BMS-536924, un inhibidor de molécula pequeña de IGF1R; PNU-145156E (Pharmacia & Upjohn SpA), un antagonista de IGF-1; BMS 536924, un inhibidor doble de IGF1R e IR quinasa (Bristol-Myers Squibb); AEW541 (Novartis); GSK621659A y GSK1838705 (Glaxo Smith-Kline); INSM-18 (Insmad); linsitinib (OSI); BMS 754807 (Bristol-Myers Squibb); AXL-1717 (Axelar); NVP-ADW742 (Novartis); ANT-429 (Antyra); A-928605 (Abbott); AZD4253 (AstraZeneca); TAE226 (Novartis); AG1024 (Merck); KW-2450 (Kyowa); y XL-228 (Exelixis).
- En otros aspectos más, el inhibidor de IGF1R puede incluir un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo que puede bloquear parcial o completamente la activación de IGF1R por parte de su ligando natural. Los inhibidores de IGF1R basados en anticuerpos también incluyen cualquier anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-IGF-1 que pueda bloquear parcial o completamente la activación de IGF1R. Algunos ejemplos no limitantes de inhibidores de IGF1R basados en anticuerpos incluyen los que se describen en Larsson, O. *et al.* (2005) *Brit. J. Cancer* 92:2097-2101 e Ibrahim, Y. H. y Yee, D. (2005) *Clin. Cancer Res.* 11:944s-950s; o que se encuentran en desarrollo en Imclone (por ejemplo, IMC-A12), o ganitumab, un anticuerpo anti-IGF1R (Amgen), como se describe en "RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 65", publicada por la Organización Mundial de la Salud, Avenue Appia 2, 1211 Geneva 27, Suiza; R1507, un anticuerpo anti-IGF1R (Genmab/Roche); AVE-1642, un anticuerpo anti-IGF1R (Immunogen/Sanofi-Aventis); MK 0646 o h7C10, un anticuerpo anti-IGF1R (Merck); o anticuerpos que se encuentran en desarrollo en Schering-Plough Research Institute (por ejemplo, SCH 717454 o 19D12; o como se describe en los documentos de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos con números US 2005/0136063 A1 y US 2004/0018191 A1). El inhibidor de IGF1R puede ser un anticuerpo monoclonal, o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que tiene la especificidad de unión del mismo. En una realización preferente, el inhibidor de IGF1R es un anticuerpo que se une específicamente al IGF1R humano. Más preferentemente, el anticuerpo es ganitumab.
- Cualquier tratamiento que dé como resultado una reducción de una actividad o señal mediada por IGF1R se puede usar en los métodos que se describen en el presente documento. Algunos ejemplos de tales tratamientos se proporcionan en Sachdev *et al.*, 2007, *Mol Cancer Ther.* 6:1-12. En una realización, el tratamiento comprende administrar al sujeto una sustancia que reduce una actividad mediada por IGF1R. Algunos ejemplos de tales sustancias incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos (incluyendo fragmentos y derivados de los mismos), peptidocuerpos, y AVIMERS™ (Amgen, Inc., Thousand Oaks, CA) que se pueden unir a IGF1R, IGF-1, o IGF-2, derivados solubles de unión a IGF-1 y/o IGF-2 de IGF1R, moléculas pequeñas que se unen a IGF1R, IGF-1, IGF-2, IRS1, SHC, GRB2, SOS1, PI3K, SHP2, o cualquier otra molécula que actúe en la cascada de señalización de IGF1R, proteínas de unión a IGF-1 o IGF-2 (y derivados de las mismas), ácidos nucleicos inhibidores (tales como ARNip) y derivados de los mismos (incluyendo ácidos nucleicos peptídicos). Algunos ejemplos no limitantes de tales moléculas se pueden encontrar, por ejemplo, en el documento de Patente US2017239352 (publicado el 24 de agosto de 2017); los documentos de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos con números 07/0299010 (publicado el 27 de diciembre de 2007), 07/0265189 (publicado el 15 de noviembre de 2007), 07/0135340 (publicado el 14 de junio de 2007), 07/0129399 (publicado el 7 de junio de 2007), 07/0004634 A1 (publicado el 4 de enero de 2007), 05/0282761 A1 (publicado el 22 de diciembre de 2005), 05/0054638 A1 (publicado el 10 de marzo de 2005), 04/0023887 A1 (publicado el 5 de febrero de 2004), 03/0236190 A1 (publicado el 25 de diciembre de 2003), 03/0195147 A1 (publicado el 16 de octubre de 2003); los documentos de Publicación PCT con números WO 07/099171 (publicado el 7 de septiembre de 2007), WO 07/099166 (publicado el 7 de septiembre de 2007), 07/031745 (publicado el 22 de marzo de 2007), WO 07/029106 (publicado el 15 de marzo de 2007), WO 07/029107 (publicado el 15 de marzo de 2007), WO 07/004060 (publicado el 11 de enero de 2007), WO 06/074057 A2 (publicado el 13 de julio de 2006), WO 06/069202 A2 (publicado el 29 de junio de 2006), WO 06/017443 A2 (publicado el 16 de febrero de 2006), WO 06/012422 A1 (publicado el 2 de febrero de 2006), WO 06/009962 A2 (publicado el 26 de enero de 2006), WO 06/009950 A2 (publicado el 26 de enero de 2006), WO 06/009947 A2 (publicado el 26 de enero de 2006), WO 06/009933 A2 (publicado el 26 de enero de 2006), WO 05/097800 A1 (20 de octubre de 2005), WO 05/082415 A2 (publicado el 9 de septiembre de 2005), WO 05/037836 A2 (publicado el 28 de abril de 2005), WO 03/070911 A2 (publicado el 28 de agosto de 2003), WO 99/28347 A2

(publicado el 10 de junio de 1999); los documentos de Patente Europea con números EP 1 732 898 B1 (publicado el 23 de enero de 2008), EP 0 737 248 B1 (publicado el 14 de noviembre de 2007), los documentos de Solicitud de Patente Europea con números EP 1 496 935 A2 (publicado el 19 de enero de 2005) y EP 1 432 433 A2 (publicado el 30 de junio de 2004), y D'Ambrosio *et al.*, 1996, Cancer Res. 56:4013-20. Algunos ejemplos específicos de tales moléculas incluyen OSI-906 (OSI Pharmaceuticals, Melville, NY), BMS 536924 (Wittman *et al.*, 2005, J Med Chem. 48:5639-43; Bristol Myers Squibb, Nueva York, NY), XL228 (Exelixis, South San Francisco, CA), INSM-18, NDGA, y rhIGFBP-3 (Insmad, Inc., Richmond, VA; Breuhahn *et al.*, 2002006, Curr Cancer Ther Rev. 2:157-67; Youngren *et al.*, 2005, Breast Cancer Res Treatment 94:37-46; documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.608.108).

Se puede usar cualquier anticuerpo, fragmento de anticuerpo, o derivado de anticuerpo anti-IGF1R en los métodos de la presente divulgación. En un aspecto, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo, o derivado de anticuerpo se une al dominio extracelular de IGF1R. En otro aspecto, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo, o derivado de anticuerpo compite por la unión a IGF1R con IGF-1 y/o IGF-2. En otro aspecto, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo, o derivado de anticuerpo, cuando se une a IGF1R, reduce la cantidad de IGF-1 y/o IGF-2 que se une al IGF1R. En otro aspecto, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo, o derivado de anticuerpo se une al subdominio L1 del dominio extracelular de IGF1R. En otro aspecto, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo, o derivado de anticuerpo se une al subdominio CR del dominio extracelular de IGF1R. En otro aspecto, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo, o derivado de anticuerpo se une al subdominio L2 del dominio extracelular de IGF1R. En otro aspecto, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo, o derivado de anticuerpo se une al subdominio FnIII1 del dominio extracelular de IGF1R. En otro aspecto, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo, o derivado de anticuerpo se une al subdominio FnIII2-ID del dominio extracelular de IGF1R. En otro aspecto, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo, o derivado de anticuerpo se une al subdominio FnIII del dominio extracelular de IGF1R. En otro aspecto, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo, o derivado de anticuerpo se une a más de un dominio extracelular de IGF1R. Algunos ejemplos no limitantes de anticuerpos anti-IGF1R que se pueden usar en los métodos de la presente divulgación incluyen cada uno de los anticuerpos identificados en el presente documento como L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20, H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51, y L52H52, y fragmentos de unión a IGF1R y derivados de los mismos. Tales anticuerpos, y los métodos de preparar y usar los mismos, se describen en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 7.871.611 y el documento de Publicación PCT n.º WO 2008/108986. En un aspecto particular, el anticuerpo comprende la secuencia de dominio variable de cadena ligera de L16, la secuencia de dominio variable de cadena pesada de H16, la región constante de anticuerpo de cadena ligera kappa humana que se describen en el presente documento, y la región constante de anticuerpo de cadena pesada IgG1 humana que se describe en el presente documento. Otros ejemplos no limitantes de anticuerpos anti-IGF1R para su uso en los métodos de la presente invención incluyen dalotuzumab (MK 0646; Merck/Pierre Fabre); cixutumumab (IMC-A12; Eli Lilly/ImClone); figitutumumab (CP-751,871; Pfizer); robatumumab (SCH 717454; Schering-Plough); AVE-1642a (Sanofi-Aventis/Immunogen); RG1507 (Roche); BIIB022 (Biogen-Idec); rhuMab IGFR (Genentech/Roche); MED1573 (MedImmune); IGF1R MoAb (GSK); así como los que se describen en los documentos de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos con números 06/0040358 (publicado el 23 de febrero de 2006), 05/0008642 (publicado el 13 de enero de 2005), 04/0228859 (publicado el 18 de noviembre de 2004), por ejemplo, el anticuerpo 1A (n.º de registro DSMZ DSM ACC 2586), el anticuerpo 8 (n.º de registro DSMZ DSM ACC 2589), el anticuerpo 23 (n.º de registro DSMZ DSM ACC 2588) y el anticuerpo 18 que se describen en los mismos; los documentos de Publicación PCT con números WO 06/138729 (publicado el 28 de diciembre de 2006), WO 05/016970 (publicado el 24 de febrero de 2005), y Lu *et al.*, 2004, J Biol Chem. 279:2856-65, por ejemplo, los anticuerpos 2F8, A12, e IMC-A12 que se describen en los mismos; los documentos de Publicación PCT con números WO 07/012614 (publicado el 1 de febrero de 2007), WO 07/000328 (publicado el 4 de enero de 2007), WO 06/013472 (publicado el 9 de febrero de 2006), 05/058967 (publicado el 30 de junio de 2005), 03/059951 (publicado el 24 de julio de 2003), el documento de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 05/0084906 (publicado el 21 de abril de 2005), por ejemplo, el anticuerpo 7C10, el anticuerpo quimérico C7C10, el anticuerpo h7C10, el anticuerpo 7H2M, el anticuerpo quimérico *7C10, el anticuerpo GM 607, el anticuerpo humanizado 7C10 versión 1, el anticuerpo humanizado 7C10 versión 2, el anticuerpo humanizado 7C10 versión 3, y el anticuerpo 7H2HM, que se describen en los mismos; los documentos de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos con números 05/0249728 (publicado el 10 de noviembre de 2005), 05/0186203 (publicado el 25 de agosto de 2005), 04/0265307 (publicado el 30 de diciembre de 2004), 03/0235582 (publicado el 25 de diciembre de 2003), Maloney *et al.*, 2003, Cancer Res. 63:5073-83, por ejemplo, el anticuerpo EM164, EM164 con nuevo tratamiento superficial, EM164 humanizado, huEM164 v1.0, huEM164 v1.1, huEM164 v1.2, y huEM164 v1.3, que se describen en los mismos; el documento de Patente de Estados Unidos n.º 7.037.498 (publicado el 2 de mayo de 2006), los documentos de Solicitud de Patente de Estados Unidos con números 05/0244408 (publicado el 30 de noviembre de 2005), 04/0086503 (publicado el 6 de mayo de 2004), Cohen, *et al.*, 2005, Clinical Cancer Res. 11:2063-73, por ejemplo, el anticuerpo CP-751,871, cada uno de los anticuerpos producidos por los hibridomas que tienen los números de registro de ATCC PTA-2792, PTA-2788, PTA-2790, PTA-2791, PTA-2789, PTA-2793, y los anticuerpos 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, y 4.17.3, que se describen en los mismos; los documentos de Solicitud de Patente de Estados Unidos con números 05/0136063 (publicado el 23 de junio de 2005), 04/0018191 (publicado el 29 de enero de 2004), por ejemplo el anticuerpo 19D12 y un anticuerpo que comprende una cadena pesada codificada por un polinucleótido en el plásmido 15H12/19D12 HCA (•4), depositado en la ATCC con el número PTA-5214, y una cadena ligera codificada por un polinucleótido en

el plásmido 15H12/19D12 LCF (*), depositado en la ATCC con el número PTA-5220, que se describen en los mismos; el documento de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 04/0202655 (publicado el 14 de octubre de 2004), por ejemplo, los anticuerpos PINT-6A1, PINT-7A2, PINT-7A4, PINT-7A5, PINT-7A6, PINT-8A1, PINT-9A2, PINT-11A1, PINT-11A2, PINT-11A3, PINT-11A4, PINT-11A5, PINT-11A7, PINT-11A12, PINT-12A1, PINT-12A2, PINT-12A3, PINT-12A4, y PINT-12A5, que se describen en el mismo; el documento de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 07/0243194 (publicado el 18 de octubre de 2007), por ejemplo, los anticuerpos M13-C06, M14-G11, M14-C03, M14-B01, M12-E01, y M12-G04, y los anticuerpos producidos por los hibridomas P2A7.3E11, 20C8.3B8, P1A2.2B11, 20D8.24B11, P1E2.3B12, y P1G10.2B8. También son adecuados para su uso los anticuerpos, fragmentos de anticuerpo, o derivados de anticuerpo que compiten por la unión al receptor de IGF1 con uno de los anticuerpos mencionados anteriormente. En un aspecto, el anticuerpo, fragmento de anticuerpo, o derivado de anticuerpo se une al mismo epítipo que uno de los anticuerpos mencionados anteriormente, o a un epítipo que se superpone al epítipo de uno de los anticuerpos mencionados anteriormente.

Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibidor de mTOR que se une a e inhibe directamente tanto mTORC1 como mTORC2 quinasas" se refiere a cualquier inhibidor de mTOR que se une a e inhibe directamente tanto mTORC1 como mTORC2 quinasas que se conoce en la actualidad en la técnica, o será identificado en el futuro, e incluye cualquier entidad química que, después de administración a un paciente, se une a y da como resultado la inhibición directa tanto de mTORC1 como de mTORC2 quinasas en el paciente. Algunos ejemplos de inhibidores de mTOR útiles en la invención que se describe en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, RAD rapamicina (sirolimus) y derivados/análogos de la misma tales como everolimus o RAD001; CCI-779, ABT578, SAR543, ascomicina (un análogo de etilo de FK506), AP23573, AP23841, KU-0063794, INK-128, EX2044, EX3855, EX7518, AZD08055 y OSI027. Los inhibidores de mTOR particularmente preferentes de acuerdo con la presente invención son sirolimus y/o everolimus.

"Crecimiento celular", como se usa en el presente documento, por ejemplo en el contexto de "crecimiento celular tumoral", a menos que se indique de otro modo, se usa como se usa habitualmente en oncología, donde el término se asocia principalmente al crecimiento en el número de células, que se produce por medio de reproducción celular (es decir, proliferación) cuando la tasa de la última es mayor que la tasa de la muerte celular (por ejemplo, por apoptosis o necrosis), para producir un aumento en el tamaño de la población de células, aunque un pequeño componente de ese crecimiento se pueda deber, en ciertas circunstancias, también a un aumento en el tamaño celular o el volumen citoplasmático de las células individuales. De ese modo, un agente que inhibe el crecimiento celular lo hace por inhibición de la proliferación o estimulación de la muerte celular, o ambas, de un modo tal que se altere el equilibrio entre estos dos procesos opuestos.

"Crecimiento tumoral" o "crecimiento metastásico tumoral", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, se usa como se usa habitualmente en oncología, donde la expresión está asociada principalmente a un aumento de la masa o el volumen tumoral o las metástasis tumorales, principalmente como resultado de crecimiento de células tumorales.

"Crecimiento celular anormal", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición de contacto). Esto incluye el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan por expresión de una tirosina quinasa con mutación o la sobreexpresión de una tirosina quinasa receptora; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce una activación anómala de tirosina quinasa; (3) cualquier tumor que prolifera por tirosina quinasas receptoras; (4) cualquier tumor que prolifera por activación anómala de serina/treonina quinasas; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce una activación anómala de serina/treonina quinasas.

El término "tratar", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir, ya sea parcial o completamente, el crecimiento de tumores, metástasis tumorales, u otras células neoplásicas o que causan cáncer en un paciente. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, se refiere al acto de tratar.

La expresión "un método de tratamiento" o sus equivalentes, cuando se aplica, por ejemplo, a cáncer, se refiere a un procedimiento o curso de acción que se diseña para reducir o eliminar el número de células cancerígenas en un animal, o para aliviar los síntomas de un cáncer. "Un método de tratamiento" de cáncer u otro trastorno proliferativo no significa necesariamente que las células cancerígenas o el otro trastorno se eliminen de hecho, que el número de células o el trastorno se reduzcan de hecho, o que los síntomas de un cáncer u otro trastorno se alivien de hecho. A menudo, un método de tratamiento de cáncer se llevará a cabo incluso con una baja probabilidad de éxito, pero que, dada la historia médica y la esperanza de supervivencia estimada de un animal, se considera no obstante un curso de acción beneficioso en general.

La expresión "agente terapéuticamente eficaz" significa un agente o composición que comprende lo mismo que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que busca el investigador, veterinario, médico u otro clínico.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" significa la cantidad del compuesto o agente o combinación objeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que busca el investigador, veterinario, médico u otro clínico.

5 La expresión "método para fabricar un medicamento" o "uso para fabricar un medicamento" se refiere a la fabricación de un medicamento para su uso en la indicación que se especifica en el presente documento, y en particular para su uso en tumores, metástasis tumoral, o cáncer en general. La expresión se refiere al formato de reivindicaciones denominado "de tipo suizo" en la indicación especificada.

10 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos que se usan en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente el experto habitual en la materia a la que pertenece la presente divulgación.

15 En el presente documento se describen métodos para tratar cáncer en un sujeto que comprenden, que consisten en, o que consisten básicamente en administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de IGF1R, o composiciones farmacéuticas del mismo, en combinación con un inhibidor de mTOR, o composiciones farmacéuticas del mismo.

20 En el presente documento se describen métodos para el tratamiento de cáncer en un sujeto que comprenden administrar al sujeto con necesidad de tal tratamiento una cantidad de un inhibidor de IGF1R y una cantidad de un inhibidor de mTOR; en los que al menos una de las cantidades se administra como una cantidad subterapéutica.

25 En el presente documento se describen métodos de tratamiento de cáncer en un sujeto refractario a terapia convencional, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de IGF1R en combinación con un inhibidor de mTOR.

30 En los métodos anteriores, el orden de administración de la primera y la segunda cantidades puede ser simultáneo o secuencial, es decir, el inhibidor de IGF1R se puede administrar antes que el inhibidor de mTOR, después que el inhibidor de mTOR, o al mismo tiempo que el inhibidor de mTOR.

35 En el contexto de la presente invención, una "cantidad eficaz" de un inhibidor de IGF1R o mTOR es como se ha descrito anteriormente. Una "cantidad subterapéutica" de tales inhibidores es una cantidad menor que la cantidad eficaz para ese inhibidor cuando se usa solo, pero cuando se combina con una cantidad eficaz o subterapéutica de otro inhibidor puede producir un resultado deseado por el médico debido a, por ejemplo, la sinergia en los efectos eficaces resultantes, y también puede dar como resultado una reducción de los efectos secundarios.

40 El término "refractario", como se usa en el presente documento, se usa para definir un cáncer para el que se ha probado que el tratamiento (por ejemplo, fármacos de quimioterapia, agentes biológicos, y/o terapia de radiación) es ineficaz o insuficiente. Un tumor de cáncer refractario puede encoger, pero no en la extensión en la que el tratamiento determina que es eficaz o suficiente. En su lugar, por lo general, el tumor sigue teniendo el mismo tamaño que tenía antes del tratamiento (enfermedad estable), o crece (enfermedad progresiva).

45 Para los fines de la presente divulgación, administración "en combinación", "administración conjunta de" y "administración conjunta" de un inhibidor de IGF1R y un inhibidor de mTOR se refieren a cualquier administración de los dos inhibidores, ya sea por separado o conjuntamente, donde los dos inhibidores se administran como parte de un régimen de dosis apropiado diseñado para obtener el beneficio de la terapia de combinación. De ese modo, los dos inhibidores se pueden administrar como parte de la misma composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas distintas. El inhibidor de IGF1R se puede administrar antes de, al mismo tiempo que, o después de la administración del inhibidor de mTOR, o en cierta combinación de los mismos. Cuando el inhibidor de mTOR se

50 administrar paciente a intervalos repetidos, por ejemplo, durante un curso estándar de tratamiento, el inhibidor de IGF1R se puede administrar antes de, al mismo tiempo que, o después de cada administración del inhibidor de mTOR, o cierta combinación de los mismos, o a intervalos diferentes con respecto a la terapia con el inhibidor de mTOR, o en una dosis individual antes de, en cualquier momento durante, o después del curso del tratamiento con el inhibidor de mTOR.

55 Los inhibidores de IGF1R y mTOR se administrarán por lo general al paciente en un régimen de dosificación que proporcione el tratamiento más eficaz del cáncer (tanto desde una perspectiva de eficacia como desde una perspectiva de seguridad) para el sujeto que se está tratando, como se conoce en la técnica. En la consecución de los métodos de tratamiento de la presente invención, los inhibidores se pueden administrar de cualquier forma eficaz conocida la técnica, tal como mediante las rutas oral, tópica, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraarticular, subcutánea, intranasal, intraocular, vaginal, rectal, o intradérmica, dependiendo del tipo de cáncer que se trata, y del juicio médico del médico prescriptor que se basa, por ejemplo, en los resultados de estudios clínicos publicados. Para las realizaciones que requieren además la administración de radiación o un agente radioquímico, el agente o el

60 tratamiento se pueden administrar de cualquier forma eficaz conocida la técnica, como se ha descrito en resumen anteriormente en el presente documento.

65

La cantidad de los inhibidores de IGF1R y mTOR administrados y la programación de la administración dependerá del tipo (especie, género, edad, peso, etc.) y las condiciones del sujeto que se va a tratar, la gravedad de la enfermedad o afección que se va a tratar, y de la ruta de administración. En algunos casos, los niveles de dosificación inferiores al límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que tales dosis mayores se dividan en primer lugar en varias dosis pequeñas para la administración en todo el día. Por ejemplo, la dosis de inhibidor de IGF1R puede estar, pero no se limita a, en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de 1 mg/kg a aproximadamente 19 mg/kg, de 2 mg/kg a aproximadamente 18 mg/kg, de 3 mg/kg a aproximadamente 17 mg/kg, de 4 mg/kg a aproximadamente 16 mg/kg, de 5 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, de 6 mg/kg a aproximadamente 14 mg/kg, de 7 mg/kg a aproximadamente 13 mg/kg, de 8 mg/kg a aproximadamente 12 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es 12 mg/kg. De forma similar, la dosis de inhibidor de mTOR puede estar, pero no se limita a, en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, de 1 mg a aproximadamente 9 mg, de 2 mg a aproximadamente 8 mg, de 3 mg a aproximadamente 7 mg, de 4 mg a aproximadamente 6 mg. En ciertas realizaciones, la dosis es 5 mg.

El inhibidor de mTOR y el inhibidor de IGF1R se pueden administrar con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, grageas, trociscos, caramelos duros, polvos, pulverizaciones, cremas, ungüentos, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, pomadas, elixires, jarabes, y similares. La administración de tales formas de dosificación se puede llevar a cabo en dosis individuales o múltiples. Los vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Las composiciones farmacéuticas orales se pueden edulcorar y/o aromatizar de forma adecuada.

El inhibidor de mTOR y el inhibidor de IGF1R se pueden combinar conjuntamente con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de pulverizaciones, cremas, ungüentos, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, pomadas, y similares. La administración de tales formas de dosificación se puede llevar a cabo en dosis individuales o múltiples. Los vehículos pueden incluir diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles, y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc.

Los métodos de preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden inhibidores de mTOR se conocen en la técnica. Los métodos de preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden inhibidores de IGF1R también se conocen en la técnica. En vista de la enseñanza de la presente invención, los métodos de preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden tanto un inhibidor de mTOR como un inhibidor de IGF1R serán evidentes en la técnica, a partir de referencias convencionales conocidas, tales como Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 18ª edición (1990).

Para la administración oral del inhibidor de mTOR o el inhibidor de IGF1R, se combinan comprimidos que contienen uno o los dos agentes activos con cualquiera de diversos excipientes tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y glicina, junto con diversos disgregantes tales como almidón (y preferentemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco son a menudo muy útiles con fines de preparación de comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina; los materiales preferentes a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, los agentes activos se pueden combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, sustancias colorantes o tintes y, si se desea, también agentes emulgentes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

Para la administración parenteral de cualquiera de los dos o ambos inhibidores, se pueden emplear soluciones en aceite de sésamo o cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas estériles que comprenden el agente activo o una sal soluble en agua correspondiente del mismo. Tales soluciones acuosas estériles están preferente y adecuadamente tamponadas, y también preferentemente se han vuelto isotónicas, por ejemplo, con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas con fines de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Las soluciones aceitosas son adecuadas con fines de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se consigue con facilidad mediante técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

Además, es posible administrar por vía tópica cualquiera de los dos o ambos inhibidores, por ejemplo, por medio de cremas, lociones, jaleas, geles, pastas, pomadas, ungüentos y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. Por ejemplo, se puede preparar una formulación tópica que comprende cualquiera del inhibidor de mTOR y/o un inhibidor de IGF1R en una concentración de aproximadamente un 0,1 % (p/v) a aproximadamente un 5 % (p/v).

En ciertos aspectos, los inhibidores se usan con fines veterinarios. En tales casos, los inhibidores se pueden administrar por separado o conjuntamente a animales usando cualquiera de las formas y mediante cualquiera de las

5 rutas que se han descrito anteriormente. En una realización preferente, el inhibidor de mTOR y/o un inhibidor de IGF1R se administran en forma de una cápsula, bolo, comprimido, poción líquida, mediante inyección o en forma de un implante. Como alternativa, los inhibidores se pueden administrar con el pienso animal, y con este fin se puede preparar un aditivo o premezcla alimentario concentrado para un alimento animal normal. Tales formulaciones se preparan de forma convencional de acuerdo con la práctica veterinaria convencional.

10 La presente divulgación también incluye el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un inhibidor de mTOR y un inhibidor de IGF1R para su uso en el tratamiento de cáncer o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer (por ejemplo, tumores o metástasis tumorales) en un sujeto con necesidad del mismo, en el que cada inhibidor en la combinación se puede administrar al paciente simultánea o secuencialmente. La presente divulgación también incluye el uso de una combinación sinérgicamente eficaz de un inhibidor de mTOR y un inhibidor de IGF1R para su uso en el tratamiento de cáncer o para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en un sujeto con necesidad del mismo, en el que cada inhibidor en la combinación se puede administrar al sujeto simultánea o secuencialmente. La presente divulgación también incluye el uso de una combinación de un inhibidor de mTOR y un inhibidor de IGF1R para su uso en el tratamiento de crecimiento celular anormal o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de crecimiento celular anormal en un sujeto con necesidad del mismo, en el que cada inhibidor en la combinación se puede administrar al paciente simultánea o secuencialmente. En algunos aspectos, el inhibidor de IGF1R se administra de una forma seleccionada entre el grupo que consiste en una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, o las combinaciones de las mismas. En otros aspectos, el inhibidor de mTOR se administra de una forma seleccionada entre el grupo que consiste en diariamente, seis días a la semana, cinco días a la semana, tres días a la semana, dos días a la semana, un día a la semana, o las combinaciones de las mismas.

25 En un aspecto alternativo de cualquiera de los usos anteriores, la presente invención también incluye el uso de una combinación de un inhibidor de mTOR y un inhibidor de IGF1R en combinación con otros agentes citostáticos, quimioterapéuticos o anticancerígenos, o compuestos que mejoran los efectos de tales agentes, para su uso en el tratamiento de cáncer o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en un sujeto con necesidad del mismo, en el que cada inhibidor o agente en la combinación se puede administrar al sujeto simultánea o secuencialmente. En este contexto, el "otro agente anticancerígeno o agente que mejora el efecto de tal agente" puede ser cualquiera de los agentes que se han enumerado anteriormente en el presente documento que se pueden añadir al agente/tratamiento anticancerígeno y la combinación del inhibidor de IGF1R cuando se trata a los sujetos.

35 En el contexto de la presente divulgación, los otros agentes citotóxicos, quimioterapéuticos o anticancerígenos, o los compuestos que mejoran los efectos de tales agentes, incluyen, por ejemplo: agentes alquilantes o agentes con acción alquilante, tales como ciclofosfamida (CTX; por ejemplo CYTOXAN™, clorambucilo (CHL; por ejemplo LEUKERAN™), cisplatino (C es P; por ejemplo PLATINOL™) busulfán (por ejemplo MYLERAN™), melfalán, carmustina (BCNU), estreptozotocina, trietilenmelamina (TEM), mitomicina C, y similares; antimetabolitos, tales como metotrexato (MTX), etopósido (VP16; por ejemplo VEPESID™), 6-mercaptopurina (6 MP), 6-tioguanina (6TG), citarabina (Ara-C), 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina (por ejemplo XELODA™), dacarbazina (DTIC), y similares; antibióticos, tales como actinomicina D, doxorubicina (DXR; por ejemplo ADRIAMYCIN™), daunorrubicina (daunomicina), bleomicina, mitramicina y similares; alcaloides, tales como alcaloides de la vinca tales como vincristina (VCR), vinblastina, y similares; y otros agentes antitumorales, tales como paclitaxel (por ejemplo TAXOL™) y derivados de paclitaxel, los agentes citostáticos, glucocorticoides tales como dexametasona (DEX; por ejemplo DECASTRON™) y corticosteroides tales como prednisona, inhibidores enzimáticos nucleósidos tales como hidroxiaurea, enzimas reductoras de aminoácidos tales como asparaginasa, leucovorina y otros derivados del ácido fólico, y diversos agentes antitumorales similares. Los siguientes agentes también se pueden usar como agentes adicionales: arnifostina (por ejemplo ETHYOL™), dactinomicina, mecloretamina (mostaza nitrogenada), estreptozotocina, ciclofosfamida, lomustina (CCNU), doxorubicina lipo (por ejemplo DOXIL™), gemcitabina (por ejemplo GEMZAR™), daunorrubicina lipo (por ejemplo DAUNOXOME™), procarbazona, mitomicina, docetaxel (por ejemplo TAXOTERE™, aldesleuquina, carboplatino, oxaliplatino, cladribina, camptotecina, CPT 11 (irinotecán), 10-hidroxi 7-etil-camptotecina (SN38), floxuridina, fludarabina, ifosfamida, idarrubicina, mesna, interferón beta, interferón alfa, mitoxantrona, topotecán, leuprolide, megestrol, melfalán, mercaptopurina, plicamicina, mitotano, pegaspargasa, pentostatina, pipobromano, plicamicina, tamoxifeno, tenipósido, testolactona, tioguanina, tiotepa, mostaza de uracilo, vinorelbina, clorambucilo.

60 En lo que respecta a la radiación o un agente radiofarmacéutico, la fuente de radiación puede ser externa o interna al paciente que se va a tratar. Cuando la fuente es externa al paciente, la terapia se conoce como terapia de radiación de haz externo (EBRT). Cuando la fuente de radiación es interna al paciente, el tratamiento se denomina braquiterapia (BT). Los átomos radiactivos para su uso en el contexto de la presente invención se pueden seleccionar entre el grupo que incluye, pero no se limita a, radio, cesio-137, iridio-192, americio-241, oro-198, cobalto-57, cobre-67, tecnecio-99, yodo-123, yodo-131, e indio-111.

65 La terapia de radiación es un tratamiento convencional para controlar tumores y/o metástasis tumorales no resecables o inoperables. Se han observado resultados mejorados cuando se ha combinado la terapia de radiación con la quimioterapia. La terapia de radiación se basa en el principio de que una alta dosis de radiación suministrada

a un área diana dará como resultado la muerte de las células reproductoras en los tejidos tanto tumoral como normal. El régimen de dosificación de radiación se define generalmente en términos de la dosis de radiación absorbida (Gy), tiempo y fraccionamiento, y se debe definir cuidadosamente por parte del oncólogo. La cantidad de radiación que recibe un paciente dependerá de diversas consideraciones, pero las dos más importantes son la ubicación del tumor con respecto a otras estructuras u órganos críticos del cuerpo, y el grado en que se ha extendido el tumor. El curso habitual de un tratamiento para un paciente que experimenta terapia de radiación será una programación de tratamiento durante un periodo de 1 a 6 semanas, con una dosis total entre 10 y 80 Gy administrada al paciente en una fracción diaria individual de aproximadamente 1,8 a 2,0 Gy, cinco días a la semana. Están contenidos parámetros de terapias de radiación adyuvantes, por ejemplo, en el documento de Publicación de Patente Internacional WO 99/60023.

Para cualquiera de los "métodos de tratamiento" (o los métodos para reducir los efectos secundarios causados por el tratamiento) que se describen en el presente documento, se proporciona un "uso para tratar" y/o "método para fabricar un medicamento" correspondiente para administración con un inhibidor de mTOR y uso con las mismas indicaciones y en condiciones o modalidades idénticas a las que se describen para el método de tratamiento, caracterizado por que se usa un inhibidor de IGF1R, y de un modo tal que cuando se especifican agentes, inhibidores o condiciones adicionales en realizaciones alternativas del método de tratamiento, también se incluyen en la realización alternativa correspondiente para el uso para tratar y/o el método para fabricar un medicamento. En un aspecto alternativo, para cualquiera de los "métodos de tratamiento" (o los métodos para reducir los efectos secundarios causados por el tratamiento) que se describen en el presente documento, se proporciona un "método para tratamiento médico" o "método para fabricar un medicamento" correspondiente para uso con las mismas indicaciones y en las mismas condiciones o modalidades que se describen para el método de tratamiento, caracterizado por que se usa una combinación de un inhibidor de mTOR y un inhibidor de IGF1R, de un modo tal que cuando se especifica cualquier agente, inhibidor o condición adicional en las realizaciones alternativas del método de tratamiento, también se incluyen en el aspecto alternativo correspondiente para el método para uso médico o para fabricar un medicamento.

La presente divulgación proporciona además, para cualquiera de las composiciones o kits de la invención que se describen en el presente documento en los que una etapa o ingrediente incluye la expresión "que comprende ... una combinación de un inhibidor de mTOR y un inhibidor de IGF1R", un método, composición o kit correspondiente en el que esa expresión se sustituye por la expresión "que consiste básicamente en ... una combinación de un inhibidor de mTOR y un inhibidor de IGF1R".

La presente divulgación proporciona además, para cualquiera de las composiciones o kits de la invención que se describen en el presente documento en los que una etapa o ingrediente incluye la expresión "que comprende ... una combinación de un inhibidor de mTOR y un inhibidor de IGF1R", un método, composición o kit correspondiente en el que esa expresión se sustituye por la expresión "que consiste en una combinación de un inhibidor de mTOR y un inhibidor de IGF1R".

La divulgación también incluye una composición farmacéutica que está comprendida por una combinación de un inhibidor de mTOR y un inhibidor de IGF1R en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, la composición está comprendida por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz no tóxica de una combinación de un inhibidor de mTOR y un inhibidor de IGF1R (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de la misma).

Además, en este aspecto preferente, la divulgación incluye una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer, cuyo uso da como resultado la inhibición del crecimiento de células neoplásicas, tumores benignos o malignos, o metástasis, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz no tóxica de una combinación de un inhibidor de mTOR y un inhibidor de IGF1R (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de la misma).

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Cuando un compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente se puede preparar de forma conveniente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de tales bases inorgánicas incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (cúprica y cuprosa), férrica, ferrosa, de litio, magnesio, manganeso (manganánica y manganosa), potasio, sodio, cinc y similar. Son particularmente preferentes las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como aminas sustituidas de origen natural y sintetizadas. Otras bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables a partir de las que se pueden formar sales incluyen resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N',N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando un compuesto de la presente divulgación es básico, su sal correspondiente se puede preparar de forma conveniente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Son particularmente preferentes los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación comprenden una combinación de un inhibidor de mTOR y un inhibidor de IGF1R (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de la misma) como ingredientes activos, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Otros agentes terapéuticos pueden incluir los agentes citotóxicos, quimioterapéuticos o anticancerígenos, o los agentes que mejoran los efectos de tales agentes, que se han enumerado anteriormente. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa), aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dado dependerá del hospedador particular, y la naturaleza y la gravedad de las afecciones para las que se va a administrar el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria y preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

En la práctica, los compuestos representados por la combinación de un inhibidor de mTOR y un inhibidor de IGF1R (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de la misma) de la presente divulgación se pueden combinar como el ingrediente activo en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos. El vehículo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). De ese modo, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden presentar en forma de unidades discretas adecuadas para administración oral tales como cápsulas, sobrecitos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Además, las composiciones se pueden presentar en forma de polvo, en forma de gránulos, en forma de una solución, en forma de una suspensión en un líquido acuoso, en forma de un líquido no acuoso, en forma de una emulsión de aceite en agua, o en forma de una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas de dosificación habituales expuestas anteriormente, una combinación de un inhibidor de mTOR y un inhibidor de IGF1R (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de la misma) también se puede administrar mediante medios y/o dispositivos de suministro de liberación controlada. Las composiciones de combinación se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, tales métodos incluyen una etapa de asociar los ingredientes activos con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos. El producto se puede conformar a continuación convenientemente en la presentación deseada.

De ese modo, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable y una combinación de un inhibidor de mTOR y un inhibidor de IGF1R (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de la misma). Una combinación de un inhibidor de mTOR y un inhibidor de IGF1R (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de la misma), también se puede incluir en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos. Los otros compuestos terapéuticamente activos pueden incluir los agentes citotóxicos, quimioterapéuticos o anticancerígenos, o los agentes que mejoran los efectos de tales agentes, que se han enumerado anteriormente.

De ese modo, en un aspecto de la presente divulgación, una composición farmacéutica puede comprender una combinación de un inhibidor de mTOR y un inhibidor de IGF1R en combinación con otro agente anticancerígeno, en la que dicho agente anticancerígeno es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en fármacos alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de microtúbulos, podofilotoxinas, antibióticos, nitrosoureas, terapias hormonales, inhibidores de quinasas, activadores de la apoptosis de células tumorales, y agentes antiangiogénicos.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido, o un gas. Algunos ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, *terra alba*, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábica, estearato de magnesio, y ácido esteárico. Algunos ejemplos de vehículos líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva, y agua. Algunos ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

En la preparación de las composiciones para una forma de dosificación oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, se pueden usar agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, y similares para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que se pueden usar vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, y similares para formar preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de

administración, los comprimidos y las cápsulas son las unidades de dosificación oral preferentes, en las que se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos pueden estar revestidos mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales.

- 5 Un comprimido que contiene la composición de la presente divulgación se puede preparar por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes o adyuvantes accesorios. Los comprimidos formados por compresión se pueden preparar por compresión, en una máquina adecuada, del ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos formados por moldeado se pueden preparar por moldeado, en una máquina adecuada, de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene preferentemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 g del ingrediente activo y cada sobrecito o cápsula contiene preferentemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 g del ingrediente activo.
- 10
- 15 Por ejemplo, una formulación pretendida para administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g de agente activo, compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 95 por ciento de la composición total. Las formas de dosificación unitaria contendrán generalmente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2 g del ingrediente activo, por lo general 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, o 1000 mg.
- 20

- Se pueden preparar composiciones farmacéuticas de la presente divulgación adecuadas para administración parenteral en forma de soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Se puede incluir un tensioactivo adecuado tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y las mezclas de los mismos en aceites. Además, se puede incluir un conservante para prevenir el crecimiento perjudicial de microorganismos.
- 25

- Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para preparación extemporánea de tales soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe fluir de forma eficaz para fácil aplicación con jeringa. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; de ese modo, se conservarían preferentemente de la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales, y las mezclas adecuadas de los mismos.
- 30
- 35

- Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden estar en una forma adecuada para uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, pomada, loción, polvo para extender, o similar. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones se pueden preparar, utilizando una combinación de una combinación de un inhibidor de mTOR y un inhibidor de IGF1R (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de la misma) de la presente invención, a través de métodos de procesamiento convencionales. A modo de ejemplo, una crema o pomada se prepara por mezcla de material hidrófilo y agua, junto con aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso del compuesto, para producir una crema o pomada que tiene una consistencia deseada.
- 40
- 45

- Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden estar en una forma adecuada para administración rectal en la que el vehículo es un sólido. Es preferente que la mezcla forme supositorios de dosificación unitaria. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales usados habitualmente en la técnica. Los supositorios se pueden formar convenientemente mezclando en primer lugar la composición con el vehículo o vehículos ablandados o fundidos seguido de enfriamiento y conformación en moldes.
- 50

- Además de los ingredientes de vehículo mencionados anteriormente, las formulaciones farmacéuticas que se han descrito anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes de vehículo adicionales tales como diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes) y similares. Además, se pueden incluir otros adyuvantes que hagan la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido. También se pueden preparar composiciones que contienen una combinación de un inhibidor de mTOR y un inhibidor de IGF1R (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cada componente de la misma) en polvo o en forma de concentrado líquido.
- 55

- Los niveles de dosificación para los compuestos de la combinación de la presente divulgación serán aproximadamente como se describen en el presente documento, o como se describen en la técnica para estos compuestos. Sin embargo, se ha de entender que el nivel de dosis específico para cada paciente particular dependerá de diversos factores que incluyen la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, momento de administración, ruta de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que experimenta terapia.
- 60
- 65

La divulgación se puede entender mejor por referencia a los siguientes Ejemplos no limitantes, que se proporcionan a modo de ejemplo de la divulgación. Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de ilustrar con mayor profundidad las realizaciones preferentes de la divulgación y sin embargo no se deberían interpretar como limitantes del ámbito amplio de la divulgación.

Ejemplos

Ejemplo no: Estudio en fase I del anticuerpo frente a IGF1R ganitumab en combinación con everolimus en pacientes con tumores sólidos avanzados

Se evaluaron las dosis máximas toleradas/dosis recomendadas para la fase II para la combinación doble de ganitumab (G) más everolimus (E) seguidas por un grupo ampliado para comprender mejor la seguridad y el perfil de tolerabilidad de esta combinación de fármacos.

El objetivo principal de este estudio fue determinar la dosis máxima tolerada (MTD) y la Dosis recomendada para la fase II (RPTD) de G + E en pacientes con tumores sólidos avanzados. Los objetivos secundarios fueron describir cualquier toxicidad asociada a este régimen y describir previamente la actividad clínica (supervivencia exenta de progresión (PFS)), supervivencia general (OS), respuesta parcial (PR), respuesta completa (CR) o enfermedad estable (SD) > 6 meses.

Materiales y métodos: para escalado de dosis, los pacientes elegibles tenían tumores sólidos avanzados con función orgánica adecuada y sin ningún riesgo de toxicidad relacionada con clase. G se administró por vía intravenosa, y E se administró por vía oral; la longitud del ciclo fue de 28 días. La Etapa I fue un escalado de dosis; tamaño del grupo: 3-6 pacientes; la Etapa II fue una extensión a MTD con un tamaño de grupo de 20 pacientes.

Como se muestra en la siguiente Tabla I, G se dosificó a 12 mg/kg cada 14 días; E se dosificó a 5 mg diariamente en el grupo 1 y 5 mg tres veces a la semana en el grupo -1. Se añadió una dosis intermedia de E a 5 mg cinco veces a la semana para maximizar mejor la intensidad de dosis. La toxicidad limitante de dosis (DLT) se evaluó en el ciclo 1.

Tabla I: Programa de dosificación

Nivel de dosis	Ganitumab (mg/kg) cada dos semanas	Everolimus (mg)
1	12	5, diariamente
-1	12	5, 3 días semanalmente
1-b	12	5, 5 días semanalmente

Evaluaciones: se calificaron los AE de acuerdo con los Criterios de Toxicidad Comunes de NCI versión 4.0. La eficacia se evaluó cada 2 ciclos con tomografía computarizada (CT) usando las directrices de los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1).

Elegibilidad: (1) Los criterios de inclusión principales incluyeron: tumor maligno sólido confirmado histológicamente para el que no existe terapia convencional ni medidas paliativas o ya no son eficaces; enfermedad medible mediante RECIST; edad > 18 años; estado de rendimiento de Kamofsky > 70 %; esperanza de vida de al menos 3 meses; y función adecuada de órganos y médula ósea. (2) Los criterios principales de exclusión incluyeron: hipertensión controlada de forma inadecuada (>150/100 mmHg); sucesos de enfermedad cardiovascular o vascular significativos o mal controlados en los 6 meses previos; historia de episodios hemorrágicos significativos en los 6 meses anteriores al día 1 del estudio; historia de enfermedad pulmonar intersticial, por ejemplo, pneumonitis o fibrosis pulmonar, o cualquier evidencia de enfermedad pulmonar intersticial en un barrido de CT de pecho basal; proteinuria en análisis sistemático según se demuestra mediante proteínas en orina: creatinina (proporción UPC > 1,0 o recogida de 24 h > 1 g/24 h en análisis sistemático; y terapia requerida con inhibidores o inductores de CYP3A4.

Resultados: el escalado de dosis se completó con 17 sujetos evaluables para toxicidad de DLT y 16 evaluables para eficacia (véase la Tabla 2). Dos de los 5 sujetos experimentaron DLT en el grupo 1 debido a mantenimientos de dosis relacionados con toxicidades hematológicas de grado 3: trombocitopenia y neutropenia más trombocitopenia. No se observó ninguna DLT en los 6 sujetos del grupo -1; se observó una DLT de los 6 sujetos en el grupo intermedio debido a mantenimiento de dosis relacionado con erupción de la piel y mucositis oral intolerable de grado 2. Los sucesos adversos posibles relacionados con el tratamiento de grado 3 incluyeron neutropenia, trombocitopenia, AST/ALT elevadas, hipertrigliceridemia, vómitos y eritema multiforme menor. No hubo ninguna toxicidad relacionada con el tratamiento de grado 4. Una muerte no relacionada con el tratamiento se debió al progreso de la enfermedad. Dos sujetos tuvieron erupciones de piel clínicamente significativas que dieron como resultado la discontinuación del protocolo. Doce sujetos tuvieron datos de eficacia disponibles; 4 sujetos no se habían reasignado aún. Dos sujetos con NSCLC refractaria consiguieron una respuesta completa. Seis sujetos adicionales tuvieron enfermedad estable como mejor respuesta. En 2 de 3 biopsias cutáneas, la evaluación dermatológica reveló reacción de hipersensibilidad en forma de dermatitis perivascular superficial a G (infiltrado

linfocítico perivascular medio con eosinófilos). La tercera biopsia reveló dermatitis espongiforme con infiltrado inflamatorio mixto con abundantes eosinófilos y se interpreta como parte de la toxicidad de la piel a G.

Tabla 2: Información de los pacientes

Treinta y seis sujetos tratados: 19 en escalado de dosis; 7 en grupo extendido

Características	Pacientes (n = 26)
Mediana de edad, años (intervalo)	56, (33-72)
Mujeres: hombres, n.º (%)	11(42): 15(58)
Tipo de tumor principal; n.º (%)	
NSCLC	10 (38)
Colorrectal	8(31)
Neuroendocrino	2(8)
Otros*	6(23)

* Otros incluye: gastroesofágico, GIST, de apéndice, timoma, tumor fibroso solitario, colangiocarcinoma.

Tabla 3: Determinación de MTD/RPTD

Diecinueve sujetos tratados; 17 sujetos evaluables para DLT

Grupo	Sujetos	Toxicidad DLT
1	5	Grado 3 trombocitopenia y neutropenia Grado 3 trombocitopenia
-1	8*	Ninguna
1-b	6	Grado 2 erupción cutánea intolerable y mucositis oral†

* 2 sujetos no se pudieron evaluar para DLT
† No se pudo recibir un 85 % de las dosis programadas de G y/o E

Tabla 4: Efectos adversos de grado • 3 relacionados con el tratamiento

Toxicidad	Grado 3	Grado 4
Hematológico		
Neutropenia	1	0
Trombocitopenia	3	0
No hematológico		
Vómitos	1	0
Hipertrigliceridemia	1	0

Eficacia: 25 de los 26 sujetos son evaluables para eficacia. Hasta la fecha, y como se muestra en la Tabla 3, se han reasignado 23 sujetos, dos sujetos aún no se han reasignado. Dos sujetos con NSCLC refractaria consiguieron CR después de 4 meses en el protocolo. Uno de estos sujetos tuvo CR sostenida durante más de un año, el otro sujeto tuvo CR sostenida durante 5 meses. Ocho sujetos consiguieron SD como mejor respuesta. De los sujetos que consiguieron SD como mejor respuesta, uno tenía un tumor neuroendocrino (con primario desconocido), uno tenía un timoma, uno tenía un tumor fibroso solitario, uno tenía mCRC, y cuatro tenían NSCLC. En cada uno de estos casos, el estado de SD se mantuvo durante cuatro meses. PFS mediana es 4 meses, con un intervalo de 4-13 meses.

Conclusión: los resultados del ensayo demuestran que G + E en MTD se tolera bien. La dosis recomendada para la fase II para esta combinación doble es G a 12 mg/kg cada dos semanas y E a 5 mg cinco veces a la semana. A esta dosis, este nuevo régimen se tolera bien con actividad potencial en NSCLC. Las DLT fueron trombocitopenia y neutropenia de grado 3, trombocitopenia de grado 3, erupción cutánea intolerable y mucositis oral de grado 2. Se observó actividad clínica potencial en sujetos con NSCLC refractaria. Se han observado toxicidades cutáneas consistentes con hipersensibilidad a Ganitumab.

Referencias:

1. King, E.R. *et al.* (2011) Recent Pat Anticancer Drug Discov.
2. Tolcher, A.W. *et al.* (2009) *J. Clin. Oncol.* 27:5800-5807.
3. Schmelzle, T. *et al.* (2000) *Cell* 103:253-262.
4. O'Reilly, K.E. *et al.* (2006) *Cancer Res.* 66:1500-1508.
5. Wan, X. *et al.* (2007) *Oncogene* 26:1932-1940.

Indudablemente, surgirán por sí mismas variaciones y modificaciones de los sistemas, aparatos, métodos y otras aplicaciones descritos en el presente documento a los expertos en la materia. Por lo tanto, la descripción precedente se debería tomar como ilustrativa y no en un sentido limitante.

- 5 Todas las patentes o las publicaciones mencionadas en la presente memoria descriptiva son indicativas de los niveles de los expertos en la materia a la que pertenece la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de IGF1R, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación con un inhibidor de mTOR, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) en un sujeto, en donde el inhibidor de IGF1R comprende un anticuerpo, en donde el anticuerpo es ganitumab, y en donde el inhibidor de mTOR comprende everolimus.
2. El inhibidor de IGF1R, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación con un inhibidor de mTOR o una composición farmacéutica del mismo de la reivindicación 1, para el uso de la reivindicación 1, en donde el método comprende administrar simultánea, secuencial o alternativamente el inhibidor de IGF1R, o una composición farmacéutica del mismo, y el inhibidor de mTOR o una composición farmacéutica del mismo.
3. El inhibidor de IGF1R, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación con un inhibidor de mTOR o una composición farmacéutica del mismo, de las reivindicaciones 1 o 2, para el uso de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el sujeto es refractario a terapia convencional.
4. El inhibidor de IGF1R, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación con un inhibidor de mTOR o una composición farmacéutica del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el inhibidor de IGF1R y el inhibidor de mTOR se administran conjuntamente al sujeto en la misma formulación o el inhibidor de IGF1R y el inhibidor de mTOR se administran conjuntamente al sujeto en diferentes formulaciones.
5. El inhibidor de IGF1R, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación con un inhibidor de mTOR o una composición farmacéutica del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el inhibidor de IGF1R y el inhibidor de mTOR se administran conjuntamente al sujeto mediante la misma ruta o el inhibidor de IGF1R y el inhibidor de mTOR se administran conjuntamente al sujeto mediante rutas diferentes.
6. El inhibidor de IGF1R, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación con un inhibidor de mTOR o una composición farmacéutica del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la administración al sujeto es simultánea o secuencial.
7. El inhibidor de IGF1R, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación con un inhibidor de mTOR o una composición farmacéutica del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el inhibidor de IGF1R se administra en una cantidad de 0,1 mg/kg a 20 mg/kg, en una cantidad de 5 mg/kg a 15 mg/kg, en una cantidad de 12 mg/kg, o en una cantidad de 20 mg/kg.
8. El inhibidor de IGF1R, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación con un inhibidor de mTOR o una composición farmacéutica del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el inhibidor de mTOR se administra en una cantidad de 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, en una cantidad de 2 mg a 8 mg, o en una cantidad de 5 mg.
9. El inhibidor de IGF1R, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación con un inhibidor de mTOR o una composición farmacéutica del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el inhibidor de IGF1R se administra de una forma seleccionada entre el grupo que consiste en una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, y las combinaciones de las mismas.
10. El inhibidor de IGF1R, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación con un inhibidor de mTOR o una composición farmacéutica del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el inhibidor de mTOR se administra de una forma seleccionada entre el grupo que consiste en diariamente, seis días a la semana, cinco días a la semana, cuatro días a la semana, tres días a la semana, dos días a la semana, un día a la semana, o las combinaciones de las mismas.
11. El inhibidor de IGF1R, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación con un inhibidor de mTOR o una composición farmacéutica del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método comprende además el uso de al menos uno de los siguientes tratamientos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en radiación, agentes citotóxicos, agentes quimioterapéuticos, agentes anticancerígenos, y las combinaciones de los mismos.
12. El inhibidor de IGF1R, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación con un inhibidor de mTOR o una composición farmacéutica del mismo de la reivindicación 1, para el uso de la reivindicación 1, en donde el método comprende el uso de ganitumab a 12 mg/kg cada dos semanas y everolimus a 5 mg cinco veces semanalmente.
13. El inhibidor de IGF1R, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación con un inhibidor de mTOR o

una composición farmacéutica del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 12, para el uso de las reivindicaciones 1 o 12, en donde el cáncer de pulmón no microcítico es un adenocarcinoma, un carcinoma de células escamosas o un carcinoma macrocítico.

- 5 14. El inhibidor de IGF1R, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación con un inhibidor de mTOR o una composición farmacéutica del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 13, para el uso de las reivindicaciones 1 o 13, en donde el sujeto es tratado durante al menos dos semanas, al menos cuatro semanas, al menos ocho semanas, al menos tres meses, al menos cuatro meses, al menos seis meses, al menos nueve meses o al menos un año.
- 10 15. Ganitumab y everolimus para su uso en un método de tratamiento de un cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) en un sujeto, que comprende administrar a dicho sujeto 12 mg/kg de ganitumab cada dos semanas y 5 mg de everolimus diariamente, 12 mg/kg de ganitumab cada dos semanas y 5 mg de everolimus cinco días por semana o 12 mg/kg de ganitumab cada dos semanas y 5 mg de everolimus tres días por semana.
- 15 16. Ganitumab y everolimus para el uso de la reivindicación 15, en el que dicho NSCLC es un adenocarcinoma, un carcinoma de células escamosas o un carcinoma macrocítico.
- 20 17. El inhibidor de IGF1R, o una composición farmacéutica del mismo, en combinación con un inhibidor de mTOR o una composición farmacéutica del mismo de la reivindicación 1, para el uso de la reivindicación 1, o el ganitumab y el everolimus de la reivindicación 15, para el uso de la reivindicación 15, en donde el sujeto es humano.

Fig. 1**L1 (SEQ ID NO:1)**

```

      GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC
CTGGAGAGCC GGCCTCCATC TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT
AGTAGTGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC CAGGGCAGTC
TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG
ACAGGTTTCA TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC
AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT TACTGCATGC AAGCTCTACA
AACTCCGATC ACCTTCGGCC AAGGGACACG ACTGGAGATT AAA

```

L2 (SEQ ID NO:3)

```

      GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC
CTGGAGAGCC GGCCTCCATC TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT
AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC CAGGGCAGTC
TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG
ACAGGTTTCA TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC
AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT TACTGCATGC AAGCTCTACA
AACTCCGATC ACCTTCGGCC AAGGGACACG ACTGGAGATT AAA

```

L3 (SEQ ID NO:5)

```

      GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC
CTGGAGAGCC GGCCTCCATC TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT
AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC CAGGGCAGTC
TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG
ACAGGTTTCA TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC
AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT TACTGCATGC AAGCTCTACA
AACTCCACTC ACTTTCGGCG GCGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

```

L4 (SEQ ID NO:7)

```

      GA AATTGTGATG ACGCAGTCTC CACTCTCCCT GCCCGTCACC
CCTGGAGAGC CGGCCTCCAT CTCCTGCAGG TCTAGTCAGA GCCTCCTGCA
TAGTAATGGA TACAACCTATT TGGATTGGTA CCTGCAGAAG CCAGGGCAGT
CTCCACAGCT CCTGATCTAT TTGGGTTCTA ATCGGGCCTC CGGGGTCCCT
GACAGGTTCA GTGGCAGTGG ATCAGGCACA GATTTTACAC TGAAAATCAG
CAGAGTGGAG GCTGAGGATG TTGGGGTTTA TTACTGCATG CAAGCTCTAC
AAACTCCTCA CACTTTCGGC GGAGGGACCA AGGTGGAGAT CAAA

```

L5 (SEQ ID NO:9)

```

      GAAA TTGTGCTGAC TCAGTCTCCA CTCTCCCTGC CCGTCACCCC
TGGAGAGCCG GCCTCCATCT CCTGCAGGTC TAGTCAGAGC CTCCTGCATA
GTAATGGATA CAACTATTTG GATTGGTACC TGCAGAAGCC AGGGCAGTCT
CCACAGCTCC TGATCTATTT GGGTTCTAAT CGGGCCTCCG GGGTCCCTGA
CAGGTTTCA GTGAGTGGAT CAGGCACAGA TTTTACACTG AAAATCAGCA
GAGTGGAGGC TGAGGATGTT GGGGTTTATT ACTGCATGCA AGCTCTACAA
ACCCCTCTCA CTTTCGGCCC TGGGACCAAA GTGGATATCA AA

```

Fig. 1 (cont)**L6 (SEQ ID NO:11)**

GAT	GTTGTGATGA	CTCAGTCTCC	ACTCTCCCTG	GCCGTCACCC
CTGGAGAGCC	GGCCTCCATC	TCCTGCAGGT	CTAGTCAGAG	CCTCCTGCAT
AGTAATGGAT	ACAACTATTT	GGATTGGTAC	CTGCAGAAGC	CAGGGCAGTC
TCCACAGCTC	CTGATCTATT	TGGGTTCTAA	TCGGGCCTCC	GGGGTCCCTG
ACAGGTTTCA	TGGCAGTGGA	TCAGGCACAG	ATTTTACACT	GAAAATCAGC
AGAGTGGAGG	CTGAGGATGT	TGGGGTTTAT	TACTGCATGC	AAGCTCTACA
AACTCCGCTC	ACTTTCGGCG	GAGGGACCAA	GGTGGAGATC	AAA

L7 (SEQ ID NO:13)

GAT	GTTGTGATGA	CTCAGTCTCC	ACTCTCCCTG	CCCGTCACCC
CTGGAGAGCC	GGCCTCCATC	TCCTGCAGGT	CTAGTCAGAG	CCTCCTGCAT
AGTAATGGAT	ACAACTATTT	GGATTGGTAC	CTGCAGAAGC	CAGGGCAGTC
TCCACAGCTC	CTGATCTATT	TGGGTTCTAA	TCGGGCCTCC	GGGGTCCCTG
ACAGGTTTCA	TGGCAGTGGA	TCAGGCACAG	ATTTTACACT	GAAAATCAGC
AGAGTGGAGG	CTGAGGATGT	TGGGGTTTAT	TACTGCATGC	AAGCTCTACA
AACTCCTCTC	ACTTTCGGCG	GAGGGACCAA	GGTGGAGATC	AAA

L8 (SEQ ID NO:15)

GATGTTGTG	ATGACTCAGT	CTCCACTCTC	CCTGCCCGTC	ACCCCTGGAG
AGCCGGCCTC	CATCTCCTGC	AGGTCTAGTC	AGAGCCTCCT	GCATAGTAAT
GGATACAAC	ATTTGGATTG	GTACCTGCAG	AAGCCAGGGC	AGTCTCCACA
GCTCCTGATC	TATTTGGGTT	CTAATCGGGC	CTCCGGGGTC	CCTGACAGGT
TCAGTGGCAG	TGGATCAGGC	ACAGATTTTA	CACTGAAAAT	CAGCAGAGTG
GAGGCTGAAG	ATGTTGGGGT	TTATTACTGT	ATGCAAGCTC	TACAAACCCC
CCTCACTTTC	GGCGGAGGGA	CCAAGGTGGA	GATCAAA	

L9 (SEQ ID NO:17)

GATG	TTGTGATGAC	TCAGTCTCCA	CTCTCCCTGC	CCGTCACCCC
TGGAGAGCCG	GCCTCCATCT	CCTGCAGGTC	TAGTCAGAGC	CTCCTGCATA
GTAATGGATA	CAACTATTTG	GATTGGTACC	TGCAGAAGCC	AGGGCAGTCT
CCACAGCTCC	TGATCTATTT	GGGTCTAAT	CGGGCCTCCG	GGGTCCCTGA
CAGGTTTCA	GGCAGTGGAT	CAGGCACAGA	TTTTTACACTG	AAAATCAGCA
GAGTGGAGGC	TGAGGATGTT	GGGGTTTATT	ACTGCATGCA	AGCTCTACAA
ACTCCGTTCA	CCTTCGGCCA	AGGGACACGA	CTGGAGATTA	AA

L10 (SEQ ID NO:19)

GATGTTGTGA	TGACTCAGTC	TCCACTCTCC	CTGCCCCTCA	CCCCTGGAGA
GCCGGCCTCC	ATCTCCTGCA	GGTCTAGTCA	GAGCCTCCTG	CATAGTAATG
GATACAAC	TTTGGATTGG	TACCTGCAGA	AGCCAGGGCA	GTCTCCACAG
CTCCTGATCT	ATTTGGGTTT	TAATCGGGCC	TCCGGGGTCC	CTGACAGGTT
CAGTGGCAGT	GGATCAGGCA	CAGATTTTAC	ACTGAAAATC	AGCAGAGTGG
AGGCTGAGGA	TGTTGGGGTT	TATTACTGCA	TGCAAGCTCT	ACAAACTCCT
CTGGCGTTTC	GCCAAGGGAC	CAAGGTGGAA	ATCAAA	

Fig. 1 (cont)**L11 (SEQ ID NO:21)**

GAAATTGT GCTGACTCAG TCTCCACTCT CCCTGCCCCGT CACCCCTGGA
 GAGCCGGCCT CCATCTCCTG CAGGTCTAGT CAGAGCCTCC TGCATAGTAA
 TGGATACAAC TATTTGAATT GGTACCTGCA GAAGCCAGGG CAGTCTCCAC
 AGCTCCTGAT CTATTTGGGT TCTAATCGGG CCTCCGGGGT CCCTGACAGG
 TTCAGTGCCA GTGGATCAGG CACAGATTTT AACTGAAAA TCAGCAGAGT
 GGAGGCTGAG GATGTTGGGG TTTATTACTG CATGCAAGCT CTACAAACTC
 CTATCACCTT CGGCCAAGGG ACACGACTGG AGATTAAA

L12 (SEQ ID NO:23)

AATT TTATGCTGAC TCAGCCCCAC TCTGTGTCGG AGTCTCCGGG
 GAAGACGGTA ACCATCTCCT GCACCCGCAG CAGTGGCAGC ATTGCCAGCA
 ACTATGTGCA GTGGTACCAG CAGCGCCCCG GCAGTTCCCC CACCACTGTG
 ATCTATGAGG ATAACCAAAG ACCCTCTGGG GTCCCTGATC GGTTCTCTGG
 CTCCATCGAC AGCTCCTCCA ACTCTGCCTC CCTCACCATC TCTGGACTGA
 AGACTGAGGA CGAGGCTGAC TACTACTGTC AGTCTTATGA TAGCAGCAAT
 CAGAGAGTGT TCGGCGGAGG GACCAAGCTG ACCGTCCTA

L13 (SEQ ID NO:25)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC
 CTGGAGAGCC GGCCTCCATC TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT
 AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC CAGGGCAGTC
 TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG
 ACAGGTTTCAG TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAATCAGC
 AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT TACTGCATGC AAGCTCTACA
 AACCCCGCTC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L14 (SEQ ID NO:27)

G ATGTTGTGAT GACTCAGTCT CCACTCTCCC TGCCCGTCAC
 CCCTGGAGAG CCGGCCTCCA TCTCCTGCAG GTCTAGTCAG AGCCTCCTGC
 ATAGTAATGG ATACAACTAT TTGGATTGGT ACCTGCAGAA GCCAGGGCAG
 TCTCCACAGC TCCTGATCTA TTTGGGTTCT AATCGGGCCT CCGGGTCCC
 TGACAGGTTT AGTGGCAGTG GATCAGGCAC AGATTTTACA CTGAAAATCA
 GCAGAGTGGA GGCTGAGGAT GTTGGGGTTT ATTACTGCAT GCAAGCTCTA
 CAAACTCCTC TTAATTTCGG CGGAGGGACC AAGGTGGAGA TCAA

L15 (SEQ ID NO:29)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG
 AGCCGGCCTC CATCTCCTGC AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT
 GGATACAAC TTTTGGATTG GTACCTGCAA AAGCCAGGGC AGTCTCCACA
 GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTTATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT
 TCAGTGCCAG TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG
 GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC ATGCAAGCTC TACAAACTCC
 GATCACCTTC GGCCAAGGGA CACGACTGGA GATTAAA

Fig. 1 (cont)**L16 (SEQ ID NO:31)**

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCCGTC ACCCCTGGAG
 AGCCGGCCTC CATCTCCTGC AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT
 GGATACAAC TTTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC AGTCTCCACA
 GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT
 TCAGTGGCAG TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGGGTG
 GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC ATGCAAGGTA CACACTGGCC
 TCTGACGTTT GGCCAAGGGA CCAAGGTGGA GATCAAA

L17 (SEQ ID NO:33)

GAAATTG TGATGACGCA GTCTCCACTC TCCCTGCCCC TCACCCCTGG
 AGAGCCGGCC TCCATCTCCT GCAGGTCTAG TCAGAGCCTC CTGCATAGTA
 ATGGATACAA CTATTTGGAT TGGTACCTGC AGAAGCCAGG GCAGTCTCCA
 CAGCTCCTGA TCTATTTGGG TTCTAATCGG GCCTCCGGGG TCCCTGACAG
 GTTCAGTGGC AGTGGATCAG GCACAGATTT TACACTGAAA ATCAGCAGAG
 TGGAGGCTGA GGATGTTGGG GTTTATTACT GCATGCAAGC TCTACAACT
 CCTCTCACTT TCGGCGGAGG GACCAAGGTG GAGATCAAA

L18 (SEQ ID NO:35)

GAC ATCCAGTTGA CCCAGTCTCC ATCTTCCGTG TCTGCGTCTG
 TCGGAGACAG AGTCACCATC ACTTGTCGGG CGAGTCAGGG TATTAGCAGG
 TGGTTAGCCT GGTATCAACA GAAACCAGGG AAAGCCCCTA GACTCCTGAT
 CTATGCTGCG TCCGGTTTAC AAAGTGGGGT CCCATCAAGG TTCAGCGGCA
 GTGGATCTGG GACAGATTTT ACTCTCACCA TCAGCAACCT GCAGCCTGAA
 GATTTTGTCAA CTTACTATTG TCAACAGGCT AGCAGTTTTT CAATCACCTT
 CGGCCAAGGG ACACGACTGG AGACTAAA

L19 (SEQ ID NO:37)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC
 CTGGAGAGCC GGCCTCCATC TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT
 AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC CAGGGCAGTC
 TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG
 ACAGGTTTCA TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC
 AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGAGTTTAT TACTGCATGC AAGCTCTACA
 AACTCCGTAC ACTTTTGGCC AGGGGACCAA GCTGGAGATC AAA

L20 (SEQ ID NO:39)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCCGTC ACCCCTGGAG
 AGCCGGCCTC CATCTCCTGC AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT
 GGATACAAC TTTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC AGTCTCCACA
 GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTAACAGGT
 TCAGTGGCAG TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG
 GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC ATGCAAGCTC TACAACTCC
 ATTCACTTTC GGCCCTGGGA CCAAAGTGGA TATCAAA

Fig. 1 (cont)**L21 (SEQ ID NO:41)**

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCCGTC ACCCCTGGAG
 AGCCGGCCTC CATCTCCTGC AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTCAT
 GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC AGTCTCCACA
 ACTTCTGATC TATTTGGGTT CTTATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT
 TCAGTGGCAG TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG
 GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC ATGCAATCTC TAGAAGTTCC
 GTTCACTTTT GGCCAGGGGA CCAAGCTGGA GATCAAA

L22 (SEQ ID NO:43)

TCT TCTGAGCTGA CTCAGGACCC TGCTGTGTCT GTGGCCTTGG
 GACAGACAGT CAGGATCACA TGCCAAGGAG ACAGCCTCAG AATTTATTAT
 ACAGGCTGGT ACCAACAGAA GCCAGGACAG GCCCCTGTGC TTGTCCTCTT
 TGGTAAGAAC AATCGGCCCT CAGGGATCCC AGACCGATT CTTGGCTCCC
 ACTCAGGGAA CACAGCTTCC TTGACCATCA CTGGGGCTCA AGCGGAAGAT
 GAGGCTGACT ATTACTGTAA CTCCCAGGAC ATCACTGGTG TCCATCGATT
 CGGCGGAGGG ACCAAGCTGA CCGTCCTA

L23 (SEQ ID NO:45)

GAA ATTGTGCTGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC
 CTGGAGAGCC GGCCTCCATC TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT
 AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC CAGGGCAGTC
 TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG
 ACAGGTTTCA TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC
 AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT TACTGCATGC AAGCTCTACA
 AACTCCTCTC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L24 (SEQ ID NO:47)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC
 CTGGAGAGCC GGCCTCCATC TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT
 AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC CAGGGCAGTC
 TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG
 ACAGGTTTCA TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC
 AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT TACTGCATGC AAGCTCTACA
 AACTCCTAAC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L25 (SEQ ID NO:49)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCCGTC ACCCCTGGAG
 AGCCGGCCTC CATCTCCTGC AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT
 GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC AGTCTCCACA
 GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT
 TCAGTGGCAG TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG
 GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC ATGCAAGCTC TACAACTCC
 AATCACTTTC GGCCCTGGGA CCAAAGTGGA TATCAAA

Fig. 1 (cont)**L26 (SEQ ID NO:51)**

GATGTTGT GATGACTCAG TCTCCACTCT CCCTGCCCCGT CACCCCTGGA
 GAGCCGGCCT CCATCTCCTG CAGGTCTAGT CAGAGCCTCC TGCATAGTAA
 TGGATACACC TATTTGGATT GGTACCTGCA GAAGCCAGGG CAGTCTCCAC
 AACTCCTGAT CTATTTGGGT TCTAATCGGG CCTCCGGGGT CCCTGACAGG
 TTCAGCGGCA GTGGATCAGG CACAGATTTT AACTGAAAA TCAGCAGAGT
 GGAGCCTGAG GATGTTGGGG TCTATTACTG CATGCAAGCT CTAGAAATGC
 CCCTCACTTT CGGCGGAGGG ACCAAGGTGG AGATCAAA

L27 (SEQ ID NO:53)

GAC ATCCAGTTGA CCCAGTCTCC ATCCTTCCTG TCTGCATCTG
 TAGGAGACAG AGTCACCATC ACTTGCCGGG CCAGTCAGGG CATTAGCAGT
 TATTTAGCCT GGTATCAGCA AAAACCAGGG AAAGCCCCTA AGCTCCTGAT
 CTATGCTGCA TCCACTTTGC AAAGTGGGGT CCCATCAAGG TTCAGCGGCA
 GTGGATCTGG GACAGAATTC ACTCTCACA TCAGCAGCCT GCAGCCTGAA
 GATTTTGCAA CTTATTACTG TCAACAGCTT AATAGTTACC CCCTCACTTT
 CGGCGGAGGG ACCAAGGTGG AGATCAAA

L28 (SEQ ID NO:55)

TC CTATGTGCTG ACTCAGCCAC CCTCAGTGTC CGTGTCCCCA
 GGACAGACAG CCAGCATCAC CTGCTCTGGA GATAAATTGG GGGATAAATA
 TGTGGCTGG TATCAGCAAA AGGCAGGCCA AGCCCCTGTT TTGGTCATCT
 ATCAAGACAA CAAGCGACCC TCAGGGATCC CTGAGCGATT CTCTGGCTCC
 AACTCTGGGA ACACAGCCAG TCTGACCATC AGCGGGACCC AGGCTATGGA
 TGAGGCTGAC TATTACTGTC AGGCGTGGGA CAGCGGCACG GTGTTGGCG
 GAGGGACCAA GCTGACCGTC CTA

L29 (SEQ ID NO:57)

GATG TTGTGATGAC TCAGTCTCCA CTCTCCCTGC CCGTCACCCC
 TGGAGAGCCG GCCTCCATCT CCTGCAGGTC TAGTCAGAGC CTCCTGCATA
 GTAATGGATA CAACTATTTG GATTGGTACC TGCAGAAGCC AGGGCAGTCT
 CCACAGCTCC TGATCTATTT GGGTTCTAAT CGGGCCTCCG GGGTCCCTGA
 CAGGTTCAGT GGCAGTGGAT CAGGCACAGA TTTTACACTG AAAATCAGCA
 GAGTGGAGGC TGAGGATGTT GGGGTTTATT ACTGCATGCA AGCTCTACAA
 ACCCCCCTCA CTTTCGGCGG AGGGACCAAG GTGGAGATCA AA

L30 (SEQ ID NO:59)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCCGTC ACCCCTGGAG
 AGCCGGCCTC CATCTCCTGC AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT
 GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC AGTCTCCACA
 GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT
 TCAGTGGCAG TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG
 GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC ATGGAAGCTC TACAACTCC
 ATTCACTTTC GGCCCTGGGA CCAAGGTGGA AATCAAA

Fig. 1 (cont)**L31 (SEQ ID NO: 61)**

GACATC CAGTTGACCC AGTCTCCATC CTCCCTGTCT GCGTCTGTGG
 GAGACAGAGT CACCATCACT TGCCGGTCAA GTCAAGGCAT TGGTTACTTC
 TTAAATTGGT ATCAGCAGGA ACCAGGGAAA GCCCCAAAGA TCCTGATCTC
 TGCTGCATCC ACTTTGCAAA GTGGGGTCCC ATCAAGGTTC AGTGGCAGTG
 GATCTGGGAC AGATTTCACA CTCTCCATCA ACAATCTGCA ACCCGCAGAT
 TTTGCGACAT ACTACTGTCA ACAGAGTCAC AGTCCCCCGT ACACTTTCGG
 CCAGGGGACC AAGGTGGAGA TCAAA

L32 (SEQ ID NO: 63)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC
 CTGGAGAGCC GGCCCTCCATC TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT
 AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC CAGGGCAGTC
 TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG
 ACAGGTTTCA TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC
 AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT TACTGCATGC AAGCTCTACA
 AACTCCGCTC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L33 (SEQ ID NO: 65)

GAAATTGTG CTGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCCGTC ACCCCTGGAG
 AGCCGGCCTC CATCTCCTGC AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT
 GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC AGTCTCCACA
 GCTCCTGATG TATTTGGTTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGAGAGGT
 TCAGTGGCAG TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG
 GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC ATGCAAACTC TACAAACTCC
 TCTCAGTTTT GGCCAGGGGA CCAAGCTGGA GATCAAA

L34 (SEQ ID NO: 67)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCCGTC ACCCCTGGAG
 AGCCGGCCTC CATCTCCTGC AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT
 GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC AGTCTCCACA
 GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT
 TCAGTGGCAG TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG
 GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC ATGCAAGCTC TACAAACTCC
 GCTCACTTTC GGCGGAGGGA CCAAGGTGGA GATCAAA

L35 (SEQ ID NO: 69)

AATTTTATG CTGACTCAGC CCCACTCTGT GTCGGCGTCT CCGGGGAAGA
 CGGTTACCAT CTCCTGCACC CGCAGCAGTG GCGACATTGA CAACAACATAT
 GTGCAGTGGT ACCAGCAGCG CCCGGGCAAT TCCCCACCA ATGTGATTTA
 TGAGGATAAC CGAAGACCCT CTGGGGTCCC GGATCGCTTC TCTGGCTCCA
 TCGACAGCTC CTCCAACCTC GCCTCCCTCA CCATCTCTGG ACTGCAGCCT
 GAGGACGAGG CTGACTACTA TTGTCAGTCT TATCAAAGCG ACAATTGGGT
 GTTCGGCGGA GGGACCAAGG TGACCGTCTT A

Fig. 1 (cont)**L36 (SEQ ID NO:71)**

AATTTTATG CTGACTCAGC CCCACTCTGT GTCGGAGTCT CCGGGGAAGA
 CGGTAACCAT CTCCTGCACC CGCAGCAGTG GCAGCATTGC CAGCAACTAT
 GTGCAGTGGT ACCAGCAGCG CCCGGGCAGT TCCCCACCA CTGTGATCTA
 TGAGGATAAC CAAAGACCCT CTGGGGTCCC TGATCGATTG TCTGGCTCCA
 TCGACAGCTC CTCCAACCTCT GCCTCCCTCA CCATCTCTGG ACTGAAGACT
 GAGGACGAGG CTGACTACTA CTGTCAGTCT TATGATAGCA GCAATGTGGT
 GTTCGGCGGA GGGACCAAGC TGACCGTCCT A

L37 (SEQ ID NO:73)

GATGTTGTGA TGACTCAGTC TCCACTCTCC CTGCCCCTCA CCCCTGGGGA
 GCCGGCCTCC ATCTCCTGCA GGTCTAGTCA GAGCCTCCTG CATAGTAATG
 GATACAATA TTTGGATTGG TACCTGCAGA AGCCAGGGCA GTCTCCACAG
 CTCCTGATCT ATTTGGGTTC TAACCGGGAC TCTGGGGTCC CAGACAGATT
 CAGCGGCAGT GGGTCAGGCA CTGATTTCAC ACTGAAAATC AGCAGGGTGG
 AGGCTGAGGA TGTTGGGGTT TATTACTGCA TGCAAGGTAC AACTGGCCG
 TACACTTTTG GCCAGGGGAC CAGGCTGGAG ATCAA

L38 (SEQ ID NO:75)

GATGTTGT GATGACTCAG TCTCCACTCT CCCTGCCCCGT CACCCCTGGA
 GAGTCGGCCT CCATCTCCTG CAGGTCTAGT CAGAGCCTCC TGCATAGTAA
 TGGATACAAC TTTTGGATT GGTACCTGCA GAAGCCAGGG CAGTCTCCAC
 AGCTCCTGAT CTATTTGGGT TCTAATCGGG CCTCCGGGGT CCCTGACAGG
 TTCAGTGGA GTGGATCAGG CACAGATTTT AACTGAAAA TCAGCAGAGT
 GGAGGCTGAG GATGTTGGGG TTTATTACTG CATGCAAGCT CTACAACTC
 CTCTCACTTT CGGCGGAGGG ACCAAGGTGG AGATCAA

L39 (SEQ ID NO:77)

GA TGTTGTGATG ACTCAGTCTC CACTCTCCCT GCCCGTCACC
 CCTGGAGAGC CGGCCTCCAT CTCCTGCAGG TCTAGTCAGA GCCTCCTGCA
 TAGTAATGGA TACAACTATT TGGATTGGTA CCTGCAGAAG CCAGGGCAGT
 CTCCACAGCT CCTGATCTAT TTGGGTCTTA ATCGGGCCTC CGGGGTCCCT
 GACAGGTTCA GTGGCAGTGG ATCAGGCACA GATTTTACAC TGAAAATCAG
 CAGAGTGAG GCTGAGGATG TTGGGGTTTA TTAGTGCATG CAAGCTCTAC
 AAACCCCCCT CACTTTCGGC GGAGGGACCA AGGTGGAGAT CAAA

L40 (SEQ ID NO:79)

GAAACGAC ACTCACGCAG TCTCCAGCCA CCCTGTCTTT GTCTCCAGGG
 CAAAGAGCCA CCCTCTCCTG CAGGGCCAGT CAGAGTGTCT ACAACTACTT
 AGCCTGGTAC CAACAGAAGC CTGGCCAGGC TCCCAGGCTC CTCATCTATG
 ATGCATCCAG AAGGGCAACT GGCATCCAG CCAGGTTTCA TGGCAGTGGG
 TCTGGGACAG ACTTCACTCT CACCATCAGC AGCCTAGAGC CTGAAGATTT
 TGCAGTTTAT TACTGTCAGC AGCGTAACAA CTGGCCGCTC ACTTTCGGTG
 GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

Fig. 1 (cont)**L41 (SEQ ID NO:81)**

GACAT	CCAGTTGACC	CAGTCTCCAT	CCTCCCTGTC	TGCTTCTGTT
GGAGACAGCG	TCACCATCTC	TTGCCGGGCA	AGTCAGAGTC	CTGGCATCTT
TTTAAATTGG	TATCAGCAGA	TACCAGGGAA	AGCCCCTAAA	CTCCTGATCT
ACGCTACATC	CACTCTGGAA	AGTGGGGTCC	CCCCCAGGTT	CACCGGCAGT
GGATCTGGGA	CAGATTTTAC	TCTCACCATC	AGCAGTCTGC	AACCTGAGGA
CTTTGCAACT	TACTACTGTC	AACAGAGTAA	CAGTGTTCCG	CTCACTTTCG
GCGGCGGGAC	CAAGGTGGAG	ATCAAA		

L42 (SEQ ID NO:83)

GATGT	TGTGATGACT	CAGTCTCCAC	TCTCCCTGCC	CGTCACCCCT
GGAGAGCCGG	CCTCCATCTC	CTGCAGGTCT	AGTCAGAGCC	TCCTGCATAG
TAATGGATAC	AACTATTTGG	ATTGGTACCT	GCAGAAGCCA	GGGCAGTCTC
CACAGCTCCT	GATCTATTTG	GGTTCTAATC	GGGCCTCCGG	GGTCCCTGAC
AGGTTCAGTG	GCAGTGGATC	AGGCACAGAT	TTTACACTAA	AAATCAGCAG
AGTGGAGGCT	GAGGATGTTG	GGGTTTATTA	CTGCATGCAA	GCTCTACAAA
CTCCTCTAAC	CTTCGGCCAA	GGGACACGAC	TGGAGATTAA	A

L43 (SEQ ID NO:85)

GAAATT	GTGATGACGC	AGTCTCCAGC	CACCCCTGTCT	GTGTCTCCAG
GGGAAAGAGC	CACCTTCTCC	TGTAGGGCCA	GTCAGAGTGT	TGGCAGCAAC
TTAGCCTGGT	ACCAGCAGAA	ACCTGGCCAG	GCTCCCAGGC	TCCTCATCTA
TGATGCATCC	AACAGGGCCA	CTGGCATCCC	AGCCAGGTTT	AGTGGCAGTG
GGTCTGGGAC	AGACTTCACT	CTCACCATCA	GCAGACTGGA	GCCTGAAGAT
TTTGCAGTGT	ATTACTGTCA	GCAGCGTAGC	AACTGGCCCC	TCACTTTCGG
CGGAGGGACC	AAGGTGGAGA	TCAAA		

L44 (SEQ ID NO:87)

GATGT	TGTGATGACT	CAGTCTCCAC	TCTCCCTGCC	CGTCACCCCT
GGAGAGCCGG	CCTCCATCTC	CTGCAGGTCT	AGTCAGAGCC	TCCTGCATAG
TAATGGATAC	AACTATTTGG	ATTGGTACCT	GCAGAAGCCA	GGGCAGTCTC
CACAGCTCCT	GATCTATTTG	GGTTCTAATC	GGGCCTCCGG	GGTCCCTGAC
AGGTTCAGTG	GCAGTGGATC	AGGCACAGAT	TTTACACTGA	AAATCAGCAG
AGTGGAGGCT	GAGGATGTTG	GGGTTTATTA	CTGCATGCAA	GCTCTACAAA
CTCCGCTCAC	TTTCGGCGGA	GGGACCAAGG	TGGAGATCAA	A

L45 (SEQ ID NO:89)

GAT	GTTGTGATGA	CTCAGTCTCC	ACTCTCCCTG	CCCGTCACCC
CTGGAGAGCC	GGCCTCCATC	TCCTGCAGGT	CTAGTCAGAG	CCTCCTGCAT
AGTAATGGAT	ACAACATATT	GGATTGGTAC	CTGCAGAAGC	CAGGGCAGTC
TCCACAGCTC	CTGATCTACT	TGGGTTCTAC	TCGGGCCTCC	GGCGTCCCTG
ACAGGTTTCA	TGGCAGTGGA	TCAGGCACAG	ATTTTACACT	GAAAATCAGC
AGAGTGGAGG	CTGAGGATGT	TGGGGTTTAT	TACTGCATGC	AAGCTCTACA
AACTCCTTAC	ACTTTCGGCG	GAGGGACCAA	GGTGGAGATC	AAA

Fig. 1 (cont)**L46 (SEQ ID NO:91)**

GATGT	TGTGATGACT	CAGTCTCCAC	TCTCCCTGCC	CGTCACCCCT
GGAGAGCCGG	CCTCCATCTC	CTGCAGGTCT	AGTCAGAGCC	TCCTGCATAG
TAATGGATAC	AACTATTTGG	ATTGGTACCT	GCAGAAGCCA	GGGCAGTCTC
CACAGCTCCT	GATCTATTTG	GGTTCTAATC	GGGCCTCCGG	GGTCCCTGAC
AGGTTCAAGT	GCAGTGGATC	AGGCACAGAT	TTTACACTGA	AAATCAGCAG
AGTGGAGGCT	GAGGATGTTG	GGGTTTATTA	CTGCATGCAA	GCTCTACAAA
CTCCCCCTCAC	TTTCGGCGGA	GGGACCAAGG	TGGAGATCAA	A

L47 (SEQ ID NO:93)

GATGT	TGTGATGACT	CAGTCTCCAC	TCTCCCTGCC	CGTCACCCCT
GGAGAGCCGG	CCTCCATCTC	CTGCAGGTCT	AGTCAGAGCC	TCCTGCATAC
TAATGGATAC	AACTATTTGG	ATTGGTACCT	GCAGAAGCCA	GGGCAGTCTC
CACGGCTCCT	GATCTATTTG	GGTTTCTAATC	GGGCCTCCGG	GGTCCCTGAC
AGGTTCAAGT	GCAGTGGATC	AGGCACAGAT	TTTACACTGA	AAATCAGCAG
AGTGGAGGCT	GAGGATGTTG	GGGTTTATTA	CTGTATGCAA	GGTCTACAAA
CTCCCCCTCAC	TTTCGGCGGA	GGGACCAAGG	TGGAGATCAA	A

L48 (SEQ ID NO:95)

GATGTTGTG	ATGACTCAGT	CTCCACTCTC	CCTGCCCCGTC	ACCCCTGGAG
AGCCGGCCTC	CATCTCCTGC	AGGTCTAGTC	AGAGCCTCCT	GCATAGTAAT
GGATACAAC	ATTTGGATTG	GTACCTGCAG	AAGCCAGGGC	AGTCTCCACA
GCTCCTGATC	TATTTGGGTT	CTAATCGGGC	CTCCGGGGTC	CCTGACAGGT
TCAGTGGCAG	TGGATCAGGC	ACAGATTTTA	CACTGAAAAT	CAGCAGGGTG
GAGGCTGAGG	ATGTTGGGGT	TTATTATTGC	ATGCAAGCTA	CACACTGGCC
GTACACTTTT	GGCCAGGGGA	CCAAGCTGGA	GATCAAA	

L49 (SEQ ID NO:97)

AATTTTA	TGCTGACTCA	GCCCCACTCT	GTGTCCGAGT	CTCCGGGGAA
GACGGTAAGC	ATCTCCTGCA	CCCGCAACAG	TGGCAGCATT	GCCAGCAACT
TTGTGCAGTG	GTACCAGCAG	CGCCCGGGCA	GTGCCCCCAC	CATTGTAATC
TATGAGGATA	ACCAAAGACC	CTCTGCGGTC	CCTACTCGGT	TCTCTGGCTC
CATCGACAGG	TCCTCCAAC	CTGCCTCCCT	CACCATCTCT	GGAAGTACGA
CTGAGGACGA	GGCTGACTAC	TACTGTCAGT	CTTATGATAG	CGCCAATGTC
ATTTTCGGCG	GGGGGACCAA	GCTGACCGTC	CTA	

L50 (SEQ ID NO:99)

GAAACG	ACACTCACGC	AGTCTCCAGG	CACCCTGTCT	TTGTCTCCAG
GGGAGAGAGC	CACCCTCTCC	TGCAGGGCCA	GTCAGACTAT	CAGCAGCAGC
CACTTAGCCT	GGTACCAGCA	GAAACCTGGC	CAGTCTCCCA	GGCTCCTCAT
CTATGGTGCG	GGCTACAGGG	CCACCGGCAT	TCCAGACAGG	TTCAGTGGCA
GTGGGTCTGG	CACAGACTTC	ACTCTCACCA	TCAGCAGACT	GGAGCCTGAA
GATTTTGCG	TGTATTACTG	TCAGCACTAT	GGTAGTTCAC	TCCGGACGTT
CGGCCAAGGG	ACCAAGGTGG	AAATCAAA		

Fig. 1 (cont)**L51 (SEQ ID NO:101)**

AATTTT ATGCTGACTC AGCCCCACTC TGTGTCGGAG TCTCCGGGGA
 AGACGGTAAC CATCTCCTGC ACCGGCAGCG GTGGCAACAT TGCCAGCAAT
 TATGTGCAGT GGTACCAGCA GCGCCCGGGC AGGGCCCCCA CCACTGTGAT
 CTATGAGGAT AATCGAAGAC CCTCTGGGGT CCCTGATCGG TTCTCTGGCT
 CCATCGACAG CTCCTCCAAC TCTGCCTCCC TCACCATCTC TGGACTGAAG
 ACTGAAGACG AGGCTGACTA CTACTGTCAG TCTTATGATC CCTACAATCG
 AGTGTTCTGGC GGAGGGACCA AGCTGACCGT CCTA

L51 (SEQ ID NO:103)

GAAA TTGTGATGAC GCAGTCTCCA CTCTCCCTGC CCGTCACCCC
 TGGAGAGCCG GCCTCCATCT CCTGCAGGTC TAGTCAGAGC CTCCTGCATA
 CTAATGGATA CGACTATTTG GATTGGTACC TGCAGAAGCC AGGGCAGTCT
 CCACAGCTTC TGATCTATTT GGGTTCTACT CGGGCCTCCG GGGTCCCTGA
 CAGGTTCACT GGCAGTGGAT CGGGCACAGA TTTTACACTG AAAATCAGCA
 GAGTGGAGGC TGAGGATGTT GGGGTTTATT ACTGCATGCA AGCTTTTCAA
 ACTCCGCTCA CTTTCGGCGG AGGGACCAAG ATGGAGATCA AA

H1 (SEQ ID NO:105)

GAGGTGCAGC TGGTGGAGAC CGGCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC
 CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT
 GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCAGGGA AGGGGCTGGA GTGGATTGGG
 GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG
 AGTCACCATA TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA
 GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGATTTAAT
 TACTATGATA GTAGTGTCTG GGGCCAGGGA ACCCTGGTCA CCGTCTCAAG
 C

H2 (SEQ ID NO:107)

GAGGTGCAGC TGGTGGAGAC CGGCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC
 CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT
 GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCAGGGA AGGGGCTGGA GTGGATTGGG
 GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG
 AGTCACCATA TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA
 GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGGGGTT
 GAGCAGATTG ACTACTGGGG CCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCAAGC

H3 (SEQ ID NO:109)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC
 CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT
 GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCAGGGA AGGGGCTGGA GTGGATTGGG
 GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG
 AGTCACCATA TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA
 GCTCTGTGAC TGCCGCGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAAAAATTTA
 GCAGCAGGGG CGGTTGCCTA CTGGGGCCAG GGCACCCTGG TCACCGTCTC
 AAGC

Fig. 1 (cont)**H4 (SEQ ID NO:111)**

CAGGTGCAG CTACAGCAGT GGGGCGCAGG ACTGTTGAAG CCTTCGGAGA
 CCCTGTCCCT CACCTGCGCT GTCTCTGGTG GGTCCCTTCAG TGGTTACTAC
 TGGAGCTGGA TCCGTCAGCC CCCAGGGAAG GGGCTGGAGT GGATTGGGGA
 AATCAATCAT AGTGGAAGTA CCAACTACAA CCGGTCCCTC AAGAGTCGAG
 TCACCATATC AGTAGACACG TCCAAGAACC AGTTCTCCCT GAAGCTGAGC
 TCTGTGACCG CCGCGGACAC GGCTGTGTAT TACTGTGCGA GACTTTCATA
 TGGTTCGGGC GTTGACTACT GGGGCCAGGG CACCCTGGTC ACCGTCTCAA
 GC

H5 (SEQ ID NO:113)

C AGCTGCAGCT GCAGGAGTCG GGCCCAGGAC TGGTGAAGCC
 TTCACAGACC CTGTCCCTCA CCTGCACTGT CTCTGGTGGC TCCATCAGCA
 GTAGTAACTG GTGGAGTTGG GTCCGCCAGC CCCCAGGGAA GGGGCTGGAG
 TGGATTGGGG AAATCTATCA TAGTGGGAGC ACCAACTACA ACCCGTCCCT
 CAAGAGTCGA GTCACCATAT CAGTAGACAA GTCCAAGAAC CAGTTCTCCC
 TGAAGCTGAG CTCTGTGACC GCCGCGGACA CGGCCGTGTA TTAAGTGCGC
 AGGTATAGCA GCAGCCGCAA TGATGCTTTT GATATCTGGG GCCAAGGGAC
 AATGGTCACC GTCTCAAGC

H6 (SEQ ID NO:115)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC
 CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT
 GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCAGGGA AGGGGCTGGA GTGGATTGGG
 GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG
 AGTCACCATA TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA
 GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGATGGG
 CAGCTGGATG CTTTGTGATAT CTGGGGCCAA GGGACAATGG TCACCGTCTC
 AAGC

H7 (SEQ ID NO:117)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC
 CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT
 GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCAGGGA AGGGGCTGGA GTGGATTGGG
 GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG
 AGTCACCATA TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA
 GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGATTTTGG
 GACTACTACG GTATGGACGT CTGGGGCCAA GGGACCACGG TCACCGTCTC
 AAGC

Fig. 1 (cont)**H8 (SEQ ID NO:119)**

```

      CAGGTG CAGCTACAGC AGTGGGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG
GGACCCTGTC CCTCACCTGC GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT
AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC TGGAGTGGAT
TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCGAGA
GTCGAGTCAC CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG
CTGAGCTCTG TGACCGCCGC AGACACGGCC GTGTATTACT GTGCGAGAGA
TCGGTACTAC GGTATGGACG TCTGGGGCCA AGGGACCACG GTCACCGTCT
CAAGC

```

H9 (SEQ ID NO:121)

```

      G AGGTGCAGCT GGTCGAGTCT GGCCCAGGAC TGGTGAAGCC
TTCGGGGACC CTGTCCCTCA CCTGCGCTGT CTCTGGTGGC TCCATCAGCA
GTAGTAACTG GTGGAGTTGG GTCCGCCAGC CCCCAGGGAA GGGGCTGGAG
TGGATTGGGT ACATCTATTA TAGTGGGAGC ACCTACTACA ACCCGTCCCT
CAAGAGTCGA GTCACCATGT CAGTAGACAC GTCCAAGAAC CAGTTCTCCC
TGAAGCTGAG CTCTGTGACC GCCGCAGACA CGGCCGTGTA TTAGTGTGCG
AGATGGAGCT ACTTGGATGC TTTTGATATC TGGGGCCAAG GGACAATGGT
CACCGTCTCA AGC

```

H10 (SEQ ID NO:123)

```

      GAGGTGC AGCTGGTGGA GTCTGGCCCA GGACTGGTGA AGCCTTCGGG
GACCCTGTCC CTCACCTGCG CTGTCTCTGG TGGCTCCATC AGCAGTAGTA
ACTGGTGGAG TTGGGTCCGC CAGCCCCCAG GGAAGGGGCT GGAGTGGATT
GGGGAAATCT ATCATAGTGG GAGCACCAAC TACAACCCGT CCCTCAAGAG
TCGAGTCACC ATATCAGTAG ACAAGTCCAA GAACCAGTTC TCCCTGAAGC
TGAGCTCTGT GACCGCCGCG GACACGGCCG TGTATTACTG TGCGAGAGAT
TACGATATTT TCGGTATGGA CGTCTGGGGC CAAGGGACCA CGGTCACCGT
CTCAAGC

```

H11 (SEQ ID NO:125)

```

      CAGCT GCAGCTGCAG GAGTCGGGCC CAGGACTGGT GAAGCCTTCG
GGGACCCTGT CCCTCACCTG CGCTGTCTCT GGTGGCTCCA TCAGCAGTAG
TAACTGGTGG AGTTGGGTCC GCCAGCCCCC AGGGAAGGGG CTGGAGTGGA
TTGGGGAAAT CTATCATAGT GGGAGCACCA ACTACAACCC GTCCCTCAAG
AGTCGAGTCA CCATATCAGT AGACAAGTCC AAGAACCAGT CCTCCCTGAA
GCTGAGCTCT GTGACCGCCG CGGACACGGC CGTGTATTAC TGTGCGAGAG
CCAACAGAGA TGATGCTTTT GATATCTGGG GCCAAGGGAC AATGGTCACC
GTCTCAAGC

```

Fig. 1 (cont)**H12 (SEQ ID NO:127)**

GAGGTGC AGCTGGTGA GTCTGGGGGA GGCTTGGTAC AGCCGGGGGG
 GTCCCTGAGA CTCTCCTGTG CAGCCTCTGG ATTCACCTTT AGCAGCTATG
 CCATGAGCTG GGTCCGCCAG GCTCCAGGGA AGGGGCTGGA GTGGGTCTCA
 GCTATTAGTG GTAGTGGTGG TAGCACATAC TACGCAGACT CCGTGAAGGG
 CCGGTTACC ATCTCCAGAG ACAATTCCAA GAACACGCTG TATCTGCAAA
 TGAACAGTCT GAGCGCCGAC GACACGGCCG TATATTTCTG TGCCTCGGGT
 GGCTGGTACG GGGACTACTT TGACTACTGG GGCCAGGGAA CCCTGGTCAC
 CGTCTCAAGC

H13 (SEQ ID NO:129)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC CGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCCGAGAC
 CCTGTCCCTC ACCTGCACTG TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT
 GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA GTGGATTGGG
 GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG
 AGTCACCATA TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA
 GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGAAGGG
 AACCGAACGG TGACTAGTGC TTTTGATATC TGGGGCCAAG GGACAATGGT
 CACCGTCTCA AGC

H14 (SEQ ID NO:131)

CAGGTGCA GCTGCAGGAG TCCGGCCCAG GACTGGTGAA GCCTTCGGGG
 ACCCTGTCCC TCACCTGCGC TGTCTCTGGT GGCTCCATCA GCAGTAGTAA
 CTGGTGGAGT TGGGTCCGCC AGCCCCCAGG GAAGGGGCTG GAGTGGATTG
 GGGAAATCTA TCATAGTGGG AGCACCAACT ACAACCCGTC CCTCAAGAGT
 CGAGTCACCA TATCAGTAGA CAAGTCCAAG AACCAGTTCT CCCTGAAGCT
 GAGCTCTGTG ACCGCTGCGG ACACGGCCGT GTACTACTGT GCGAGAGGGC
 TGGGGGATAG TAGTGGTTAT ATCCTTTGGG GCCAAGGGAC AATGGTCACC
 GTCTCAAGC

H15 (SEQ ID NO:133)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCCGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG
 GGACCCTGTC CCTCACCTGC GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT
 AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGAAGGGGC TGGAGTGGAT
 TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA
 GTCGAGTCAC CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG
 CTGAGCTCTG TGACCGCTGC GGACACGGCC GTGTACTACT GTGCGAGAGG
 GCTGGGGGAT AGTAGTGGTT ATATCCTTTG GGGCCAAGGG ACAATGGTCA
 CCGTCTCAAG C

Fig. 1 (cont)**H16 (SEQ ID NO:135)**

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCGGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG
 GGACCCTGTC CCTCACCTGC GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT
 AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGAAGGGGC TGGAGTGGAT
 TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA
 GTCGAGTCAC CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG
 CTGAGCTCTG TGACCGCCGC GGACACGGCC GTGTATTACT GTGCGAGATG
 GACCGGGCGT ACTGATGCTT TTGATATCTG GGGCCAAGGG ACAATGGTCA
 CCGTCTCAAG C

H17 (SEQ ID NO:137)

CAGG TGCAGCTGCA GGAGTCCGGC CCAGGACTGG TGAAGCCTTC
 GGGGACCCTG TCCCTCACCT GCGCTGTCTC TGGTGGCTCC ATCAGCAGTA
 GTAACCTGGTG GAGTTGGGTC CGCCAGCCCC CAGGGAAGGG GCTGGAGTGG
 ATTGGGGAAA TCTATCATAG TGGGAGCACC AACTACAACC CGTCCCTCAA
 GAGTCGAGTC ACCATATCAG TAGACAAGTC CAAGAACCAG TTCTCCCTGA
 AGCTGAGCTC TGTGACCGCC GCGGACACGG CCGTGTATTA CTGTGCGAGA
 CAAGGGGCGT TAGATGCTTT TGATATCTGG GGCCAAGGGA CCACGGTCAC
 CGTCTCAAGC

H18 (SEQ ID NO:139)

GCAGCTGGTG GAGTCCGGGG GAGGCGTGGT CCGACCTGGG GGGTCCCTGA
 GACTCTCCTG TGCAGCGTCT GGATTACCT TTAGCAGCTA TGCCATGAGC
 TGGGTCCGCC AGGCTCCAGG GAAGGGGCTG GAGTGGGTCT CAACTATTAG
 TGGTAGTGGT GG TAGCACAT ACTACGCAGA CTCCGTGAAG GGCCGGTTCA
 CCATCTCCAG AGACAATTCC AAGAACACGC TGTATCTGCA GATGAACAGC
 CTGAGAGCCG AGGACACGGC CGTATATTAC TGTGCGAAAG AGCGTGGCAG
 TGGCTGGTCC TTAGACAATA TGGACGTCTG GGGCCAAGGG ACCACGGTCA
 CCGTCTCAAG C

H19 (SEQ ID NO:141)

CAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC
 CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT
 GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA GTGGATTGGG
 GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG
 AGTCACCATA TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA
 GCTCTGTGAC CGCTGCGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGATAGC
 AGTGGGTTCT ACGGTATGGA CGTCTGGGGC CAAGGGACCA CGGTCACCGT
 CTCAAGC

Fig. 1 (cont)**H20 (SEQ ID NO:143)**

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCGGGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG
 GGACCCTGTC CCTCACCTGC GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT
 AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGAAGGGGC TGGAGTGGAT
 TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA
 GTCGAGTCAC CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG
 CTGAGCTCTG TGA CTGCGCCG GGACACGGCC GTGTATTACT GTGCGAGAAG
 CAGCAGCTGG TACTGGAATG CTTTGTATAT CTGGGGCCAA GGGACAATGG
 TCACCGTCTC AAGC

H21 (SEQ ID NO:145)

CAGGTG CAGCTACAGC AGTGGGGCCC AGCACTGGTG AAGCCTTCGG
 GGACCCTGTC CCTCACCTGC TCTGTCTCTG GTGTCTCCAT CACCAGTAAT
 ATCTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGTCCCCA GGAAGGGGC TGGAGTGGAT
 TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA
 GTCGAGTCAC CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG
 CTGAGCTCTG TGACCGCCG GGACACGGCT GTGTATTACT GTGCGGGGTA
 CCGTAGCTTC GGGGAGTCCT ACTGGGGCCA GGAACCCTG GTCACCGTCT
 CAAGC

H22 (SEQ ID NO:147)

CAGGTGCA GCTACAGCAG TGGGGCGCAG GGCTGTTGAA GCCTTCGGAG
 ACCCTGTCTC TCACCTGCGT TGTCTATGGT GGGTCCTTCA GCGATTCTA
 CTGGAGCTGG ATCCGCCAGC CCCCAGGGAA GGGGCCAGAG TGGATTGGGG
 AAGTCAATCC TAGAGGAAGC ACCAACTACA ACCCGTCCCT CAAGAGTCGA
 GCCACCATAT CACTAGACAC GTCCAAGAAC CAGTTCTCCC TGAAGCTGAG
 TTCTGTGACC GCCGCGGACA CGGCTGTGTA TTTCTGTGCG AGAGGTCCCTC
 GGCCCGGGAG AGATGGCTAC AATTACTTTG ACAACTGGGG CCAGGGCACC
 CTGGTCACCG TCTCAAGC

H23 (SEQ ID NO:149)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGAGAC
 CCTGTCCCTC ACCTGCACTG TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT
 GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCAGGGAA AGGGGCTGGA GTGGATTGGG
 GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG
 AGTCACCATA TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA
 GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGGTATA
 GCAGCAGCTG GTCAAGGTGA CTACTGGGGC CAGGGAACCC TGGTCACCGT
 CTCAAGC

Fig. 1 (cont)**H24 (SEQ ID NO:151)**

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGAGAC
 CCTGTCCCTC ACCTGCACTG TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAGTT
 ACTACTGGGG CTGGATCCGC CAGCCCCCAG GGAAGGGGCT GGAGTGGATT
 GGGAGTATCT ATTATAGTGG GAGCACCTAC TACAACCCGT CCCTCAAGAG
 TCGAGTCACC ATATCCGTAG ACACGTCCAA GAACCAGTTC TCCCTGAAGC
 TGAGCTCTGT GACCGCCGCG GACACGGCCG TGTATTACTG TGCGAGAGAT
 GGGGGATACT ACTACTACGG TATGGACGTC TGGGGCCAAG GGACCACGGT
 CACCGTCTCA AGC

H25 (SEQ ID NO:153)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCGGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG
 GGACCCTGTC CCTCACCTGC GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT
 AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGAAGGGGC TGGAGTGGAT
 TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA
 GTCGAGTCAC CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG
 CTGAGCTCTG TGACCGCCGC GGACACGGCC GTGTATTACT GTGCGAGTAG
 TGGTTATGAT GCTTTTGATA TCTGGGGCCA AGGGACCACG GTCACCGTCT
 CAAGC

H26 (SEQ ID NO:155)

CAGGT GCAGCTGCAG GAGTCGGGCC CAGGACTGGT GAAGCCTTCG
 GGGACCCTGT CCCTCACCTG CGCTGTCTCT GGTGGCTCCA TCAGCAGTAG
 TAATTGGTGG AGTTGGGTCC GCCAGCCCCC AGGGAAGGGG CTGGAGTGGGA
 TTGGGGAAAT CTATCATAGT GGGAGCACCA ACTACAACCC GTCCCTCAAG
 AGTCGAGTCA CCATATCAGT AGACAAGTCC AAGAACCAGT TCTCCCTGAA
 GCTGAGCTCT GTGACCGCCG CGGACACGGC CGTGTATTAC TGTGCACGAT
 ACAGCTATGG AACGGTAGGA ATTGACTACT GGGGCCAGGG AACCCTGGTC
 ACCGTCTCAA GC

H27 (SEQ ID NO:157)

GAGGT GCAGCTGGTG CAGTCTGGGG GAGGCGTGGT CCAGCCTGGG
 ACGTCCCTGA GACTCTCCTG TGCAGCCTCT GGATTAGCT TCAGAAAGTCA
 TGGCATGCAC TGGGTCCGCC AGGCTCCAGG CAAGGGGCTG GAGTGGGTGG
 CAGTTATATC ATATGATGGA AGTAATAAAT ACTATGCAGA CTCCGTGAAG
 GGCCGATTCA CCATCTCCAG AGACAATTCC AAGAACACGC TGTATCTGCA
 AATGAACAGC CTGAGAGCTG AGGACACGGC TGTGTATTAC TGTGCGACTA
 TAGGGCCGGG GGGATTTGAC TACTGGGGCC AGGGCACCCCT GGTCACCGTC
 TCAAGC

Fig. 1 (cont)**H28 (SEQ ID NO:159)**

```

      CAG GTGCAGCTGC AGGAGTCCGG CCCAGGACTG GTGAAGCCTT
CGGAGACCCT GTCCCTCACC TGCCTGTCT CTGGTGGCTC CATTAGAAAT
TACTACTGGA GTTGGATCCG GCAGCCCCCA GGAAGGGAC TGGAGTGGAT
TGGGTATATT TCTGACAGTG GGAATACCAA CTACAATCCC TCCCTCAAGA
GTCGAGTCAC CATATCAGTA GACACGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTAAAG
CTGACCTCTG TGACCGCCAC AGACACGGCT GCGTATTTCT GTGCGAGACA
TCGAAGCAGC TGGGCATGGT ACTTCGATCT CTGGGGCCGT GGCACCCTGG
TCACCGTCTC AAGC

```

H29 (SEQ ID NO:161)

```

      C AGGTGCAGCT GCAGGAGTCG GGCCAGGAC TGGTGAAGCC
TTCGGAGACC CTGTCCCTCA CCTGCGCTGT CTCTGGTGGC TCCATCAGCA
GTAGTAAGTG GTGGAGTTGG GTCCGCCAGC CCCAGGGAA GGGGCTGGAG
TGGATTGGGG AAATCTATCA TAGTGGGAGC ACCAACTACA ACCCGTCCCT
CAAGAGTCGA GTCACCATAT CAGTAGACAA GTCCAAGAAC CAGTTCTCCC
TGAAGCTGAG CTCTGTGACC GCCGCGGACA CGGCCGTGTA TTAAGTGTGCG
AGAGTGGGCA GTGGCTGGTA CGTTGACTAC TGGGGCCAGG GAACCCTGGT
CACCGTCTCA AGC

```

H30 (SEQ ID NO:163)

```

      CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCCGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG
GGACCCTGTC CCTCACCTGC GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT
AACTGGTGGG GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGAAGGGGC TGGAGTGGAT
TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA
GTCGAGTCAC CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG
CTGAGCTCTG TGACCGCCGC GGACACGGCC GTGTATTACT GTGCGAGAGT
TTCTGGCTAC TACTACTACG GTATGGACGT CTGGGGCCAA GGGACCACGG
TCACCGTCTC AAGC

```

H31 (SEQ ID NO:165)

```

      GAGGTCCA GCTGGTACAG TCTGGGGGAG GCGTGGTCCA GCCTGGGAGG
TCCCTGAGAC TCTCCTGTGC AGCCTCTGGA TTCACCTTCA GTAGCTATGG
CATGCACTGG GTCCGCCAGG CTCCAGGCAA GGGGCTGGAG TGGGTGGCAG
TTATATCATA TGATGGAAGT AATAAATACT ATGCAGACTC CGTGAAGGGC
CGATTACCA TCTCCAGAGA CAATTCCAAG AACACGCTGT ATCTGCAAAT
GAACAGCCTG AGAGCTGAGG ACACGGCTGT GTATTACTGT GCGAAAGCGT
ATAGCAGTGG CTGGTACGAC TACTACGGTA TGGACGTCTG GGGCCAAGGG
ACCACGGTCA CCGTCTCAAG C

```

Fig. 1 (cont)**H32 (SEQ ID NO:167)**

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC
 CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT
 GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA GTGGATTGGG
 GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG
 AGTCACCATA TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA
 GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGCCAGC
 GTTGATGCTT TTGATATCTG GGGCCAAGGG ACAATGGTCA CCGTCTCAAG
 C

H33 (SEQ ID NO:169)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCCGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG
 GGACCCTGTC CCTCACCTGC GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT
 AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC TGGAGTGGAT
 TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA
 GTCGAGTCAC CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG
 CTGAGCTCTG TGACCGCTGC GGACACGGCC GTGTACTACT GTGCGAGAGG
 GCTGGGGGAT AGTAGTGGTT ATATCCTTTG GGGCCAAGGG ACAATGGTCA
 CCGTCTCAAG C

H34 (SEQ ID NO:171)

CAGGTA CAGCTGCAGC AGTCAGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG
 GGACCCTGTC CCTCACCTGC GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT
 AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC TGGAGTGGAT
 TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA
 GTCGAGTCAC CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG
 CTGAGCTCTG TGAATCCCGA GGACACGGCT GTGTATTACT GTGCAAGAGA
 TCACGGCCCC TTTGACTACT GGGGCCGGGG AACCCTGGTC ACCGTCTCAA
 GC

H35 (SEQ ID NO:173)

CAGGT GCAGCTGGTG CAATCTGGGG GAGGCGTGGT CCAGCCTGGG
 AGGTCCCTGA GACTCTCCTG TGCAGCCTCT GGATTCGCCT TCAGTAGCTA
 TGGCATGCAC TGGGTCCGCC AGGCTCCAGG GAAGGGGCTG GAGTGGGTTT
 CATAATTAG TAGTAGTAGT AGTACCATAT ACTACGCAGA CTCTGTGAAG
 GGCCGATTCA CCATCTCCAG AGACAATTCC AAGAACACGC TGTATCTGCA
 AATGAACAGC CTGAGAGCCG AGGACACGGC TGTGTATTAC TGTGCGAGAG
 ATCGATTTGG GTCGGGGCAC TTGCCCGACT ACTGGGGCCA GGGAACCCTG
 GTCACCGTCT CAAGC

Fig. 1 (cont)**H36 (SEQ ID NO:175)**

CAGGT GCAGCTACAG CAGTGGGGCG CAGGACTGTT GAAGCCTTCG
 GAGACCTGT CCCTCACCTG CGCTGTCTAT GGTGGGTCCT TCAGTGGTTA
 CTACTGGAGC TGGATCCGCC AGCCCCCAGG GAAGGGGCTG GAGTGGATTG
 GGGAAATCAA TCATAGTGGA AGCACCAACT ACAACCCGTC CCTCAAGAGT
 CGAGTCACCA TATCAGTAGA CACGTCCAAG AACCAGTTCT CCCTGAAGCT
 GAGCTCTGTG ACCGCCGCGG ACACGGCTGT GTATTACTGT GCGAGAGTTG
 GGTATAGCAG TGGCCGTGAC GTTGACTACT GGGGCCAGGG CACCTGGTC
 ACCGTCTCAA GC

H37 (SEQ ID NO:177)

GAGGTCC AGCTGGTGGA GTCTGGCCCA GGAAGTGGTA AGCCTTCGGG
 GACCCTGTCC CTCACCTGCG CTGTCTCTGG TGGCTCCATC AGCAGTAGTA
 ACTGGTGGAG TTGGATCCGG CAGCCCCCAG GGAAGGGGCT GGAGTGGATT
 GGGGAAATCT ATCATAGTGG GAGCACCAAC TACAACCCGT CCCTCAAGAG
 TCGAGTCACC ATATCAGTAG ACAAGTCCAA GAACCAGTTC TCCCTGAAGC
 TGAGCTCTGT GACCGCCGCG GACACGGCCG TGTATTACTG TGCGAGAGAT
 AGCAGCAGCT GGTACTACGG TATGGACGTC TGGGGCCAAG GGACCACGGT
 CACCGTCTCA AGC

H38 (SEQ ID NO:179)

GAGGT CCAGCTGGTG GAGTCCGGCC CAGGACTGGT GAAGCCTTCG
 GAGACCTGT CCCTCACCTG CGCTGTCTCT GGTGGCTCCA TCAGCAGTAG
 TAACTGGTGG AGTTGGGTCC GCCAGCCCCC AGGGAAGGGG CTGGAGTGGA
 TTGGGGAAAT CTATCATAGT GGGAGCACCA ACTACAACCC GTCCCTCAAG
 AGTCGAGTCA CCATATCAGT AGACAAGTCC AAGAACCAGT TCTCCCTGAA
 GCTGAGCTCT GTGACCGCTG CGGACACGGC CGTATATTAT TGTGCGAGAT
 CGACGTGGTC CCTTGACTAC TGGGGCCAGG GCACCCTGGT CACCGTCTCA
 AGC

H39 (SEQ ID NO:181)

GAGGTCCAG CTGGTGGAGT CTGGCCCAGG ACTGGTGAAG CCTTCGGGGA
 CCCTGTCCCT CACCTGCGCT GTCTCTGGTG GCTCCATCAG CAGTAGTAAC
 TGGTGGAGTT GGGTCCGCCA GCCCCCAGGG AAGGGGCTGG AGTGGATTGG
 GGAAATCTAT CATAGTGGA GCACCAACTA CAACCCGTCC CTCAAGAGTC
 GAGTCACCAT ATCAGTAGAC AAGTCCAAGA ACCAGTTCTC CCTGAAGCTG
 AGCTCTGTGA CCGCTGCGGA CACGGCCGTA TATTACTGTG CGAGACTCTC
 GTTTGCCGAT CCTTTTGATA TCTGGGGCCA AGGGACAATG GTCACCGTCT
 CAAGC

Fig. 1 (cont)**H40 (SEQ ID NO:183)**

CAGGTCCAGC TGGTGCAAGC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGTCCTC
 GGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGAGG CACCTTCAGC AGCTATGCTA
 TCAGCTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATGGGAAGG
 ATCATCCCCA TCCTTGGTAT AGCAAACCTAC GCACAGAAGT TCCAGGGCAG
 AGTCACGATT ACCGCGGACA AATCCACGAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
 GCAGCCTGAG ATCTGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC ATATGGTTTCG
 GGGAGTTATT ACGACTACTA CTACATGGAC GTCTGGGGCA AAGGGACCAC
 GGTCACCGTC TCAAGC

H41 (SEQ ID NO:185)

GAGGTCC AGCTGGTGCA GTCTGGGGGA GGCTTGGTCC AGCCTGGGGG
 GTCCCTGAGA CTCTCCTGTT CAGCCTCCGG ATTCACCTTC AGTAGCTATG
 CTATGCACTG GGTCCGCCAG GCTCCAGGGA AGGGACTGGA ATATGTTTCA
 ACTATTAGTA GTAATGGGGA TAGCACATAC TACGCAGACT CCGTGAAGGG
 CAGATTCACC ATCTCCAGAG ACAATTCCAA GAACACGCTG TATCTGCAAA
 TGAACAGCCT GAGAGCTGAG GACACGGCTG TGTATTACTG TGCGAAAGAA
 GAAGTATGGC TACAGGCTTT TGATATCTGG GGCCAAGGGA CAATGGTCAC
 CGTCTCAAGC

H42 (SEQ ID NO:187)

CA GCTGCAGCTG CAGGAGTCGG GCCCAGGACT GGTGAAGCCT
 TCGGAGACCC TGTCCCTCAC CTGCACTGTC TCTGGTGGCT CCATCAGTAG
 TAACTGGTGG AGTTGGGTCC GCCAGCCCCC AGGGAAGGGG CTGGAGTGGA
 TTGGGGAAAT CTATCATAGT GGGAGCACCA ACTACAACCC CTCCCTCAAG
 AGTCGAGTCA CCATCTCAGT AGACACGTCC AAGAACCAGT TCTCCCTGAA
 GCTGAGCTCT GTGACCGCTG CGGACACGGC CGTGTATTAC TGTGCGAGAG
 ATAAGGGATA CATGGACGTC TGGGGCAAAG GGACCACGGT CACCGTCTCA
 AGC

H43 (SEQ ID NO:189)

CAGGTACA GCTGCAGCAG TCAGGGGCTG AGGTGAAGAA GCCTGGGTCC
 TCGGTGAAGG TCTCCTGCAA GGCTTCTGGA GGCACCTTCA GCAGCTATGC
 TATCAGCTGG GTGCGACAGG CCCCTGGACA AGGGCTTGAG TGGATGGGAA
 GGATCATCCC TATCCTTGGT ATAGCAAACCT ACGCACAGAA GTTCCAGGGC
 AGAGTCACGA TTACCGCGGA CAAATCCACG AGCACAGCCT ACATGGAGCT
 GAGCAGCCTG AGATCTGAGG ACACGGCCGT GTATTACTGT GCGAGAGATC
 ATAGGTTTCGA CTACGCCTGG TACTTCGATC TCTGGGGCCG TGGCACCCCTG
 GTCACCGTCT CAAGC

Fig. 1 (cont)**H44 (SEQ ID NO:191)**

CA GGTGCAGCTG CAGGAGTCGG GCCCAGGACT GCTGAAGCCT
 TCGGGGACCC TGTCCCTCAC CTGCGCTGTC TCTGGTGGCT CCATCAGCAG
 TAGCAACTGG TGGAGTTGGG TCCGCCAGCC CCCAGGGGAG GGGCTGGAGT
 GGATTGGGGA AATCTATCAT AGTGGGAGCA CCAACTACAA CCCGTCCCTC
 AAGAGTCGAG TCACCATATC AGTAGACAAG TCCAAGAACC AGTTCTCCCT
 GAAGCTGAGC TCTGTGACCG CCGCGGACAC GGCCGTCTAT TACTGTGCGA
 GAGATCTAAC GGGGAGTCTT GACTACTGGG GCCAGGGAAC CCTGGTCACC
 GTCTCAAGC

H45 (SEQ ID NO:193)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC CGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCTGGGGAC
 CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT
 GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA GTGGATTGGG
 GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG
 AGTCACCATA TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA
 GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAATACGC
 TATGATGCTT TTGATATCTG GGGCCAAGGG ACAATGGTCA CCGTCTCAAG
 C

H46 (SEQ ID NO:195)

CA GGTGCAGCTG CAGGAGTCGG GCCCAGGACT GGTGAAGCCT
 TCGGAGACCC TGTCCCTCAC CTGCGCTGTC TCTGGTGGCT CCATCAGCAG
 TAGTAACTGG TGGAGTTGGG TCCGCCAGCC CCCAGGGAAG GGGCTGGAGT
 GGATTGGGGA AATCTATCAT AGTGGGAGCA CCAACTACAA CCCGTCCCTC
 AAGAGTCGAG TCACCATATC AGTAGACAAG TCCAAGAACC AGTTCTCCCT
 GAAGCTGAGC TCTGTGACCG CTGCGGACAC GGCCGTGTAT TACTGTGCCG
 TGACGGCAGC CCATGATGCT TTTGATATCT GGGGCCAAGG GACAATGGTC
 ACCGTCTCAA GC

H47 (SEQ ID NO:197)

CA GGTGCAGCTA CAGCAGTGGG GCCCAGGACT GGTGAAGCCT
 TCGGGGACCC TGTCCCTCAC CTGCGCTGTC TCTGGTGGCT CCATCAGCAG
 TAGTAACTGG TGGAGTTGGG TCCGCCAGCC CCCAGGGAAG GGGCTGGAGT
 GGATTGGGGA AATCTATCAT AGTGGGAGCA CCAACTACAA CCCGTCCCTC
 AAGAGTCGAG TCACCATATC AGTAGACAAG TCCAAGAACC AGTTCTCCCT
 GAAGCTGAGC TCTGTGACCG CCGCGGACAC GGCCGTGTAT TACTGTGCGA
 GAGACAGCAG TGGCCAAGGG TACTTTGACT ACTGGGGCCA GGGCACCTTG
 GTCACCGTCT CAAGC

Fig. 1 (cont)**H48 (SEQ ID NO:199)**

GAGGTG CAGCTGGTGC AGTCTGGGGC TGAGGTGAAG AAGCCTGGGG
 CCTCAGTGAA GGTCTCCTGC AAGGCTTCTG GATACACCTT CACTAGCTAT
 GCTATGCATT GGGTGCGCCA GGCCCCGGA CAAAGGCTTG AGTGGATGGG
 ATGGATCAAC GCTGGCAATG GTAACACAAA ATATTCACAG AAGTTCCAGG
 GCAGAGTCAC CATGACCAGG GACACGTCCA CGAGCACAGT CTACATGGAG
 CTGAGCAGCC TGAGATCTGA GGACACGGCC GTGTATTACT GTGCTAGACA
 CTCGTACTAC TACGGTATGG ACGTCTGGGG CCAAGGCACC CTGGTCACCG
 TCTCAAGC

H49 (SEQ ID NO:201)

CAG GTGCAGCTAC AGCAGTGGGG CGCAGGACTG TTGAAGCCTT
 CGGAGACCCT GTCCCTCACC TGCCTGTCT ATGGTGGGTC CTTCACTGGT
 TACTACTGGA GCTGGATCCG CCAGCCCCCA GGAAGGGGGC TGGAGTGGAT
 TGGGGAAATC AATCATAGTG GAAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA
 GTCGAGTCAC CATATCGGTA GACACGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG
 CTGAGCTCTG TGACCGCCGC GGACACGGCT GTGTATTACT GTGCGAGAGT
 CGGGTATAGC CACGGCGAAG AAGTCCTGGA CGTCTGGGGC AAAGGGACCA
 CGGTCACCGT CTCAAGC

H50 (SEQ ID NO:203)

CAGGT GCAGCTGCAG GAGTCGGGCC CAGGACTGGT GAAGCCTTCG
 GAGACCCTGT CCCTCACCTG CACTGTCTCT GGTGGCTCCA TCGGCAATTA
 TGA CTGGAGT TGGATCCGGC AGCCCCCAGG GAAGGGACTG GAGTGGATTG
 GGACTATCTA CTCTAGTGGG AGTACGTACT ACAGTCCGTC CCTCAAGAGT
 CGACTACCA TATCAGTAGA CAAGTCCAAG AACC GGTTCT CCCTGAAGCT
 GAGCTCTGTG ACCGCCGCGG ACACGGCCGT GTATTACTGT GCGAGAGCAC
 GAGGGTATAG CAGCCCCTTC GACCCCTGGG GCCAGGGCAC CCTGGTCACC
 GTCTCAAGC

H51 (SEQ ID NO:205)

CA GGTCCAGCTG GTACAGTCTG GGGCTGAGGT GAAGAAGCCT
 GGGTCCTCGG TGAAGGTCTC CTGCAAGGCT TCTGGAGGCA CCTTCAGCAG
 CTATGCTATC AGCTGGGTGC GACAGGCCCC TGGACAAGGG CTTGAGTGGG
 TGGGAATAAT CAACCCTAGT GGTGGTAGCA CAAGCTACGC ACAGAAGTTC
 CAGGGCAGAG TCACCATTAC CAGGGACACA TCCGCGAGCA CAGCCTACAT
 GGAGCTGAGC AGCCTGAGAT CTGAAGACAC GGCTGTGTAT TACTGTGCGA
 GAGATCGGTG GAGGTACGAT GCTTTTGATA TCTGGGGCCA AGGGACAATG
 GTCACCGTCT CAAGC

Fig. 1 (cont)

H52 (SEQ ID NO:207)

```

      G AGGTGCAGCT GGTGGAGTCT GGCCAGGAC TGGTGAAGCC
TTCGGGGACC CTGTCCCTCA CCTGCGCTGT CTCTGGTGGC TCCATCAGCA
GTAGTAACTG GTGGAGTTGG GTCCGCCAGC CCCAGGGAA GGGGCTGGAG
TGGATTGGGG AAATCTATCA TAGTGGGAGC ACCAACTACA ACCCGTCCCT
CAAGAGTCGA GTCACCATAT CAGTAGACAA GTCCAAGAAC CAGTTCTCCC
TGAAGCTGAG CTCTGTGACC GCCGCGGACA CGGCCGTGTA TTAAGTGCG
AGAGAAAAAT CGGGTATGGA CGTCTGGGGC CAAGGGACCA CGGTCACCGT
CTCAAGC

```

Fig. 2

SECUENCIAS DE REGIÓN VARIABLE DE CADENA LIGERA

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4
L1 (SEQ ID NO:2)							
DVMTQSP ^{LS} LPVTPGEPASISCRSSQSL ^{LL} HSNGYNYLDWY ^{LQ} KPGQSPQ ^{LL} IY ^{LG} SNRASGV ^{PD} RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY ^{YC} <u>MQALQTPITFFGQGT</u> RL ^{LE} IK							
L2 (SEQ ID NO:4)							
DVMTQSP ^{LS} LPVTPGEPASISCRSSQSL ^{LL} HSNGYNYLDWY ^{LQ} KPGQSPQ ^{LL} IY ^{LG} SNRASGV ^{PD} RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY ^{YC} <u>MQALQTPITFFGQGT</u> RL ^{LE} IK							
L3 (SEQ ID NO:6)							
DVMTQSP ^{LS} LPVTPGEPASISCRSSQSL ^{LL} HSNGYNYLDWY ^{LQ} KPGQSPQ ^{LL} IY ^{LG} SNRASGV ^{PD} RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY ^{YC} <u>MQALQTPITFFGQGT</u> RL ^{LE} IK							
L4 (SEQ ID NO:8)							
DVMTQSP ^{LS} LPVTPGEPASISCRSSQSL ^{LL} HSNGYNYLDWY ^{LQ} KPGQSPQ ^{LL} IY ^{LG} SNRASGV ^{PD} RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY ^{YC} <u>MQALQTPITFFGQGT</u> RL ^{LE} IK							
L5 (SEQ ID NO:10)							
EIVLTQSP ^{LS} LPVTPGEPASISCRSSQSL ^{LL} HSNGYNYLDWY ^{LQ} KPGQSPQ ^{LL} IY ^{LG} SNRASGV ^{PD} RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY ^{YC} <u>MQALQTPITFFGQGT</u> RL ^{LE} IK							
L6 (SEQ ID NO:12)							
DVMTQSP ^{LS} LPVTPGEPASISCRSSQSL ^{LL} HSNGYNYLDWY ^{LQ} KPGQSPQ ^{LL} IY ^{LG} SNRASGV ^{PD} RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY ^{YC} <u>MQALQTPITFFGQGT</u> RL ^{LE} IK							
L7 (SEQ ID NO:14)							
DVMTQSP ^{LS} LPVTPGEPASISCRSSQSL ^{LL} HSNGYNYLDWY ^{LQ} KPGQSPQ ^{LL} IY ^{LG} SNRASGV ^{PD} RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY ^{YC} <u>MQALQTPITFFGQGT</u> RL ^{LE} IK							
L8 (SEQ ID NO:16)							
DVMTQSP ^{LS} LPVTPGEPASISCRSSQSL ^{LL} HSNGYNYLDWY ^{LQ} KPGQSPQ ^{LL} IY ^{LG} SNRASGV ^{PD} RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY ^{YC} <u>MQALQTPITFFGQGT</u> RL ^{LE} IK							
L9 (SEQ ID NO:18)							
DVMTQSP ^{LS} LPVTPGEPASISCRSSQSL ^{LL} HSNGYNYLDWY ^{LQ} KPGQSPQ ^{LL} IY ^{LG} SNRASGV ^{PD} RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY ^{YC} <u>MQALQTPITFFGQGT</u> RL ^{LE} IK							
L10 (SEQ ID NO:20)							
DVMTQSP ^{LS} LPVTPGEPASISCRSSQSL ^{LL} HSNGYNYLDWY ^{LQ} KPGQSPQ ^{LL} IY ^{LG} SNRASGV ^{PD} RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY ^{YC} <u>MQALQTPITFFGQGT</u> RL ^{LE} IK							
L11 (SEQ ID NO:22)							
EIVLTQSP ^{LS} LPVTPGEPASISCRSSQSL ^{LL} HSNGYNYLDWY ^{LQ} KPGQSPQ ^{LL} IY ^{LG} SNRASGV ^{PD} RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY ^{YC} <u>MQALQTPITFFGQGT</u> RL ^{LE} IK							
L12 (SEQ ID NO:24)							
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISC ^{TR} SSGSIASNYVQWYQQRP ^{GS} SP ^{TT} VIY ^{ED} NQRP ^{CS} V ^{PD} RFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADY ^{YC} <u>QSYDSSNQRVFGG</u> TK ^{LT} VL							
L13 (SEQ ID NO:26)							
DVMTQSP ^{LS} LPVTPGEPASISCRSSQSL ^{LL} HSNGYNYLDWY ^{LQ} KPGQSPQ ^{LL} IY ^{LG} SNRASGV ^{PD} RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY ^{YC} <u>MQALQTPITFFGQGT</u> RL ^{LE} IK							
L14 (SEQ ID NO:28)							
DVMTQSP ^{LS} LPVTPGEPASISCRSSQSL ^{LL} HSNGYNYLDWY ^{LQ} KPGQSPQ ^{LL} IY ^{LG} SNRASGV ^{PD} RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY ^{YC} <u>MQALQTPITFFGQGT</u> RL ^{LE} IK							
L15 (SEQ ID NO:30)							
DVMTQSP ^{LS} LPVTPGEPASISCRSSQSL ^{LL} HSNGYNYLDWY ^{LQ} KPGQSPQ ^{LL} IY ^{LG} SNRASGV ^{PD} RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY ^{YC} <u>MQALQTPITFFGQGT</u> RL ^{LE} IK							

Fig. 2 (cont)

L16 (SEQ ID NO:32)
 DVMTQSP^{SL}SLPVT^{PG}EPASIS^{CR}SSQSL^LLH^SNG^{NY}LD^WYLQ^{PG}QSP^{QL}LIY^LGS^{NR}AS^{GV}PD^{RF}SGSGSGTD^{FT}LKISR^{VE}AE^{DV}GVY^{YC}MQGTHW^{PL}LT^{FG}QGT^KVEIK
 L17 (SEQ ID NO:34)
 EIVMTQSP^{SL}SLPVT^{PG}EPASIS^{CR}SSQSL^LLH^SNG^{NY}LD^WYLQ^{PG}QSP^{QL}LIY^LGS^{NR}AS^{GV}PD^{RF}SGSGSGTD^{FT}LKISR^{VE}AE^{DV}GVY^{YC}MQAL^QT^{PL}LT^{FG}GGT^KVEIK
 L18 (SEQ ID NO:36)
 DIQLTQSP^{SL}SLPVT^{PG}EPASIS^{CR}SSQSL^LLH^SNG^{NY}LD^WYLQ^{PG}QSP^{QL}LIY^LGS^{NR}AS^{GV}PD^{RF}SGSGSGTD^{FT}LKISR^{VE}AE^{DV}GVY^{YC}MQAL^QT^{PL}LT^{FG}GGT^KVEIK
 L19 (SEQ ID NO:38)
 DVMTQSP^{SL}SLPVT^{PG}EPASIS^{CR}SSQSL^LLH^SNG^{NY}LD^WYLQ^{PG}QSP^{QL}LIY^LGS^{NR}AS^{GV}PD^{RF}SGSGSGTD^{FT}LKISR^{VE}AE^{DV}GVY^{YC}MQAL^QT^{PL}LT^{FG}GGT^KVEIK
 L20 (SEQ ID NO:40)
 DVMTQSP^{SL}SLPVT^{PG}EPASIS^{CR}SSQSL^LLH^SNG^{NY}LD^WYLQ^{PG}QSP^{QL}LIY^LGS^{NR}AS^{GV}PD^{RF}SGSGSGTD^{FT}LKISR^{VE}AE^{DV}GVY^{YC}MQAL^QT^{PL}LT^{FG}GGT^KVEIK
 L21 (SEQ ID NO:42)
 DVMTQSP^{SL}SLPVT^{PG}EPASIS^{CR}SSQSL^LLH^SNG^{NY}LD^WYLQ^{PG}QSP^{QL}LIY^LGS^{NR}AS^{GV}PD^{RF}SGSGSGTD^{FT}LKISR^{VE}AE^{DV}GVY^{YC}MQAL^QT^{PL}LT^{FG}GGT^KVEIK
 L22 (SEQ ID NO:44)
 DVMTQSP^{SL}SLPVT^{PG}EPASIS^{CR}SSQSL^LLH^SNG^{NY}LD^WYLQ^{PG}QSP^{QL}LIY^LGS^{NR}AS^{GV}PD^{RF}SGSGSGTD^{FT}LKISR^{VE}AE^{DV}GVY^{YC}MQAL^QT^{PL}LT^{FG}GGT^KVEIK
 L23 (SEQ ID NO:46)
 SSELTD^{PA}V^{SV}ALG^{QT}VRIT^CQGD^{SL}RIY^{YT}GW^YQ^QK^{PG}Q^{AP}VLV^{LF}G^{KNN}RP^{SG}IPD^{RF}SGSHSGNT^{AS}LT^{IT}G^{AQ}AE^{DE}AD^YC^{NS}RD^{IT}G^{VHR}FGG^GTK^LTVL
 L24 (SEQ ID NO:48)
 EIVLTQSP^{SL}SLPVT^{PG}EPASIS^{CR}SSQSL^LLH^SNG^{NY}LD^WYLQ^{PG}QSP^{QL}LIY^LGS^{NR}AS^{GV}PD^{RF}SGSGSGTD^{FT}LKISR^{VE}AE^{DV}GVY^{YC}MQAL^QT^{PL}LT^{FG}GGT^KVEIK
 L25 (SEQ ID NO:50)
 DVMTQSP^{SL}SLPVT^{PG}EPASIS^{CR}SSQSL^LLH^SNG^{NY}LD^WYLQ^{PG}QSP^{QL}LIY^LGS^{NR}AS^{GV}PD^{RF}SGSGSGTD^{FT}LKISR^{VE}AE^{DV}GVY^{YC}MQAL^QT^{PL}LT^{FG}GGT^KVEIK
 L26 (SEQ ID NO:52)
 DVMTQSP^{SL}SLPVT^{PG}EPASIS^{CR}SSQSL^LLH^SNG^{NY}LD^WYLQ^{PG}QSP^{QL}LIY^LGS^{NR}AS^{GV}PD^{RF}SGSGSGTD^{FT}LKISR^{VE}AE^{DV}GVY^{YC}MQAL^QT^{PL}LT^{FG}GGT^KVEIK
 L27 (SEQ ID NO:54)
 DIQLTQSP^{SL}SLPVT^{PG}EPASIS^{CR}SSQSL^LLH^SNG^{NY}LD^WYLQ^{PG}QSP^{QL}LIY^LGS^{NR}AS^{GV}PD^{RF}SGSGSGTD^{FT}LKISR^{VE}AE^{DV}GVY^{YC}MQAL^QT^{PL}LT^{FG}GGT^KVEIK
 L28 (SEQ ID NO:56)
 SYVLTQPP^{SV}SVPG^QTASIT^CSGD^{KL}G^DK^YV^GW^YQ^QK^{AG}Q^{AP}VLV^YIY^{QDN}K^{RP}SGIPER^{FS}GSNSGNT^{AS}LT^{IS}GTQ^{AM}DEAD^YC^{QAW}DS^{GT}V^{FG}GGT^KL^{TVL}
 L29 (SEQ ID NO:58)
 DVMTQSP^{SL}SLPVT^{PG}EPASIS^{CR}SSQSL^LLH^SNG^{NY}LD^WYLQ^{PG}QSP^{QL}LIY^LGS^{NR}AS^{GV}PD^{RF}SGSGSGTD^{FT}LKISR^{VE}AE^{DV}GVY^{YC}MQAL^QT^{PL}LT^{FG}GGT^KVEIK
 L30 (SEQ ID NO:60)
 DVMTQSP^{SL}SLPVT^{PG}EPASIS^{CR}SSQSL^LLH^SNG^{NY}LD^WYLQ^{PG}QSP^{QL}LIY^LGS^{NR}AS^{GV}PD^{RF}SGSGSGTD^{FT}LKISR^{VE}AE^{DV}GVY^{YC}MEAL^QT^{PL}LT^{FG}GGT^KVEIK
 L31 (SEQ ID NO:62)
 DIQLTQSP^{SL}SLPVT^{PG}EPASIS^{CR}SSQSL^LLH^SNG^{NY}LD^WYLQ^{PG}QSP^{QL}LIY^LGS^{NR}AS^{GV}PD^{RF}SGSGSGTD^{FT}LKISR^{VE}AE^{DV}GVY^{YC}MQAL^QT^{PL}LT^{FG}GGT^KVEIK
 L32 (SEQ ID NO:64)
 DVMTQSP^{SL}SLPVT^{PG}EPASIS^{CR}SSQSL^LLH^SNG^{NY}LD^WYLQ^{PG}QSP^{QL}LIY^LGS^{NR}AS^{GV}PD^{RF}SGSGSGTD^{FT}LKISR^{VE}AE^{DV}GVY^{YC}MQAL^QT^{PL}LT^{FG}GGT^KVEIK
 L33 (SEQ ID NO:68)
 EIVLTQSP^{SL}SLPVT^{PG}EPASIS^{CR}SSQSL^LLH^SNG^{NY}LD^WYLQ^{PG}QSP^{QL}LIY^LGS^{NR}AS^{GV}PD^{RF}SGSGSGTD^{FT}LKISR^{VE}AE^{DV}GVY^{YC}MOT^LQ^TPL^{LT}SG^{FG}QGT^KVEIK

Fig. 2 (cont)

L34 (SEQ ID NO:70) DVVMTQSP^{LS}LPVTPGEPASISCRSSQSL^{LL}HSNGYNYLDWYLQKPGQSP^{QL}LIYLG^{SN}RASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP^{LT}LTFFGGGKVEIK
 L35 (SEQ ID NO:72) DVVMTQSP^{LS}LPVTPGEPASISCRSSQSL^{LL}HSNGYNYLDWYLQKPGQSP^{QL}LIYED^{NR}RRP^{SG}VDPDRFSGSIDSSNSASLTISGLQPEDEADYYCQSYQSDNWVFGGGTKVTVL
 L36 (SEQ ID NO:74) NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGDI^{DN}NYVQYQORPGNSPTNVIYED^{NR}RRP^{SG}VDPDRFSGSIDSSNSASLTISGLQPEDEADYYCQSYQSDNWVFGGGTKVTVL
 L37 (SEQ ID NO:76) NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQYQORPGSSPTTVIYED^{NR}QRP^{SG}VDPDRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEADYYCQSYDSSNVVFGGGTKLTVL
 L38 (SEQ ID NO:78) DVVMTQSP^{LS}LPVTPGEPASISCRSSQSL^{LL}HSNGYNYLDWYLQKPGQSP^{QL}LIYLG^{SN}NRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPYTTFGGQTRLEIK
 L39 (SEQ ID NO:80) DVVMTQSP^{LS}LPVTPGESASISCRSSQSL^{LL}HSNGYNYLDWYLQKPGQSP^{QL}LIYLG^{SN}RASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP^{LT}LTFFGGGKVEIK
 L40 (SEQ ID NO:82) DVVMTQSP^{LS}LPVTPGEPASISCRSSQSL^{LL}HSNGYNYLDWYLQKPGQSP^{QL}LIYLG^{SN}RASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP^{LT}LTFFGGGKVEIK
 L41 (SEQ ID NO:84) ETTLTQSPATLSLSPGQATLSRASQSVNYLAWYQOKPGQAPRLLIYDASRRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS^{SL}LEPEDFAVYYCQQRNNWPLTFFGGGKVEIK
 L42 (SEQ ID NO:86) DIQLTQSPSSLSASVGD^{SV}TISCRASQSPGIFLNWYQOKPGAPRLLIYATSTLES^{GV}PPRFTGSGSGTDFTLTIS^{SL}QPEDFATYYCQQSNSVPLTFFGGGKVEIK
 L43 (SEQ ID NO:88) DVVMTQSP^{LS}LPVTPGEPASISCRSSQSL^{LL}HSNGYNYLDWYLQKPGQSP^{QL}LIYLG^{SN}RASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP^{LT}LTFFGQTRLEIK
 L44 (SEQ ID NO:90) EIVMTQSPATLSVSPGERATFSCRASQSVGSNLAWYQOKPGQAPRLLIYDASNRA^{TG}IPARFSGSGSGTDFTLTIS^{SL}LEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFFGGGKVEIK
 L45 (SEQ ID NO:92) DVVMTQSP^{LS}LPVTPGEPASISCRSSQSL^{LL}HSNGYNYLDWYLQKPGQSP^{QL}LIYLG^{SN}RASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP^{LT}LTFFGGGKVEIK
 L46 (SEQ ID NO:94) DVVMTQSP^{LS}LPVTPGEPASISCRSSQSL^{LL}HSNGYNYLDWYLQKPGQSP^{QL}LIYLGSTRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTTFGGKVEIK
 L47 (SEQ ID NO:96) DVVMTQSP^{LS}LPVTPGEPASISCRSSQSL^{LL}HSNGYNYLDWYLQKPGQSP^{QL}LIYLG^{SN}RASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP^{LT}LTFFGGGKVEIK
 L48 (SEQ ID NO:98) DVVMTQSP^{LS}LPVTPGEPASISCRSSQSL^{LL}HTNGYNYLDWYLQKPGQSP^{QL}LIYLG^{FN}RASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQTP^{LT}LTFFGGGKVEIK
 L49 (SEQ ID NO:100) DVVMTQSP^{LS}LPVTPGEPASISCRSSQSL^{LL}HSNGYNYLDWYLQKPGQSP^{QL}LIYLG^{SN}RASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQATHWPYTTFGGQTRLEIK
 L50 (SEQ ID NO:102) NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRNSGSIASNFVQYQORPGSAPTIVIYED^{NR}QRP^{SG}VDPDRFSGSIDRSSNSASLTISGLTTEADYYCQSYDSANVIFGGGKLTVL
 L51 (SEQ ID NO:104) ETTLTQSPGTLSPGERATLSRASQTISSSHLAWYQOKPGQSP^{QL}LIYGAGYRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCOHYGSSLTFFGQTRLEIK
 L52 (SEQ ID NO:104) EIVMTQSP^{LS}LPVTPGEPASISCRSSQSL^{LL}HTNGYNYLDWYLQKPGQSP^{QL}LIYGAGYRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCOHYGSSLTFFGQTRLEIK

Fig. 3

SECUENCIAS DE REGIÓN VARIABLE DE CADENA PESADA

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4
H1 (SEQ ID NO:106)	EVQLVETGPGGLVKPSGTLTLTCAVSGGSIS	<u>SSNWW</u>	SWVRQPPGKGLEWIG	<u>GEIYHSGSTNYNPSILKSRVTISVDKSKNQFSLKLS</u>	SVTAADTA	VYCAR	<u>FNYDSSVWGQGLTVTS</u>
S							
H2 (SEQ ID NO:108)	EVQLVETGPGGLVKPSGTLTLTCAVSGGSIS	<u>SSNWW</u>	SWVRQPPGKGLEWIG	<u>GEIYHSGSTNYNPSILKSRVTISVDKSKNQFSLKLS</u>	SVTAADTA	VYCAR	<u>GVEQIDYWGQGLTVTS</u>
H3 (SEQ ID NO:110)	QVQLQESGPGGLVKPSGTLTLTCAVSGGSIS	<u>SSNWW</u>	SWVRQPPGKGLEWIG	<u>GEIYHSGSTNYNPSILKSRVTISVDKSKNQFSLKLS</u>	SVTAADTA	VYCAR	<u>AKNLAAGAVAYWGQGLTVTV</u>
SS							
H4 (SEQ ID NO:112)	QVQLQOWGAGLLKPSETLTLTCAVSGGSFSGYYW	<u>SWIRQPPGKGLEWIG</u>	<u>GEINHSGSTNYNRSILKSRVTISVDTSKNQFSLKLS</u>	SVTAADTA	VYCAR	<u>LSYSGGV</u>	<u>VDYWGQGLTVTS</u>
S							
H5 (SEQ ID NO:114)	QVQLQESGPGGLVKPSQTLTLTCTVSGGSIS	<u>SSNWW</u>	SWVRQPPGKGLEWIG	<u>GEIYHSGSTNYNPSILKSRVTISVDKSKNQFSLKLS</u>	SVTAADTA	VYCAR	<u>YSSSRNDAFD</u>
TVSS							
H6 (SEQ ID NO:116)	QVQLQESGPGGLVKPSGTLTLTCAVSGGSIS	<u>SSNWW</u>	SWVRQPPGKGLEWIG	<u>GEIYHSGSTNYNPSILKSRVTISVDKSKNQFSLKLS</u>	SVTAADTA	VYCAR	<u>DGQLDAFD</u>
SS							
H7 (SEQ ID NO:118)	QVQLQESGPGGLVKPSGTLTLTCAVSGGSIS	<u>SSNWW</u>	SWVRQPPGKGLEWIG	<u>GEIYHSGSTNYNPSILKSRVTISVDKSKNQFSLKLS</u>	SVTAADTA	VYCAR	<u>FWDYYGMDVWGQGLTVTV</u>
SS							
H8 (SEQ ID NO:120)	QVQLQOWGPGGLVKPSGTLTLTCAVSGGSIS	<u>SSNWW</u>	SWVRQPPGKGLEWIG	<u>GEIYHSGSTNYNPSILESRVTISVDKSKNQFSLKLS</u>	SVTAADTA	VYCAR	<u>DRYYGMDVWGQGLTVTVS</u>
S							
H9 (SEQ ID NO:122)	EVQLVESGPGGLVKPSGTLTLTCAVSGGSIS	<u>SSNWW</u>	SWVRQPPGKGLEWIG	<u>YIYSGSTYINPSILKSRVTMSVDTSKNQFSLKLS</u>	SVTAADTA	VYCAR	<u>WSYLD</u>
SS							
H10 (SEQ ID NO:124)	EVQLVESGPGGLVKPSGTLTLTCAVSGGSIS	<u>SSNWW</u>	SWVRQPPGKGLEWIG	<u>GEIYHSGSTNYNPSILKSRVTISVDKSKNQFSLKLS</u>	SVTAADTA	VYCAR	<u>VDYIFGMDVWGQGLTVTV</u>
SS							
H11 (SEQ ID NO:126)	QVQLQESGPGGLVKPSGTLTLTCAVSGGSIS	<u>SSNWW</u>	SWVRQPPGKGLEWIG	<u>GEIYHSGSTNYNPSILKSRVTISVDKSKNQSSILKLS</u>	SVTAADTA	VYCAR	<u>ANRDDAFD</u>
SS							

Fig. 3 (cont)

H12 (SEQ ID NO:128)
 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSLSADDTAVYFCASGGWYGDYFDYWGQGTTLVT
 VSS

H13 (SEQ ID NO:130)
 QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCTVSGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNRTVTSAFDIWGQGTMTV
 TVTSS

H14 (SEQ ID NO:132)
 QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCTCAVSGGISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGLGDSSGYILIWGQGTMTV
 VSS

H15 (SEQ ID NO:134)
 QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCTCAVSGGISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGLGDSSGYILIWGQGTMTV
 VSS

H16 (SEQ ID NO:136)
 QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCTCAVSGGISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARWTGRTDAFDIWGQGTMTV
 VSS

H17 (SEQ ID NO:138)
 QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCTCAVSGGISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQGALDAFDIWGQGTTVTV
 SS

H18 (SEQ ID NO:140)
 EVQLVESGGVVRPQGSRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSLRAEDTAVYYCAKERGSGWSLDNDYWGQGT
 TVTVSS

H19 (SEQ ID NO:142)
 QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCTCAVSGGISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSSGFYGMDYWGQGTTVTV
 VSS

H20 (SEQ ID NO:144)
 QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCTCAVSGGISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSSSWYWNAFDIWGQGTMTV
 TVSS

H21 (SEQ ID NO:146)
 QVQLQWGPALVKPSGTLSTCTCSVSGVSITSNIIWSWVRQSPGKGLEWIGEVYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGYRSFGESYWGQGTLVTVS
 S

H22 (SEQ ID NO:148)
 QVQLQWAGAGLLKPSGTLSTCTCVYGGSFDFYSWIRQPPGKGPEWIGEVNPRGSTNYNPSLKSRATISLDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARGPRPGRDGYNYFDNWGQGT
 LVTVSS

H23 (SEQ ID NO:150)
 QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCTVSGGISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGIAAAGQGDYWGQGTTLVT
 VSS

Fig. 3 (cont)

H24 (SEQ ID NO:152)
 QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCTVSGGSISSSSYYHWGIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSILKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARDGGYYTYGMDVWGQGT
 TVTVSS

H25 (SEQ ID NO:154)
 QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSNNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSILKSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARSGYDAFDIWGQGTTVTVS
 S

H26 (SEQ ID NO:156)
 QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSNNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSILKSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARYSYGTVGIDYWGQGTLVTV
 VSS

H27 (SEQ ID NO:158)
 EVQLVQSGGVPQGTSLRLSCAASGFSFRSHGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYCATIGPGGFDYWGQGTLVTVS
 S

H28 (SEQ ID NO:160)
 QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCTVSGGSIIRYYWWSWIRQPPGKGLEWIGYISDSGNTNYNPSILKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTATDTAAAYFCARHRSSWAWYFDLWGRGTLVT
 VSS

H29 (SEQ ID NO:162)
 QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSNNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSILKSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVSGWYVDYWGQGTLVTV
 SS

H30 (SEQ ID NO:164)
 QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSNNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSILKSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVSGYYTYGMDVWGQGTTV
 TVTVSS

H31 (SEQ ID NO:166)
 EVQLVQSGGVPQGRSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYCAKAYSSGMYDYDGMDVWGQ
 GTTVTVSS

H32 (SEQ ID NO:168)
 QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSNNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSILKSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARASVDADFIDWGQGTMTVTVS
 S

H33 (SEQ ID NO:170)
 QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSNNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSILKSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARGLGDSGGYILWGQGTMTVT
 VSS

H34 (SEQ ID NO:172)
 QVQLQESGPGLVKPSGTLSTCAVSGGSISSNNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSILKSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTPEDTAVYCARDHGPFDYWGRGTLTVTVSS

H35 (SEQ ID NO:174)
 QVQLVQSGGVPQGRSLRLSCAASGFAFSYGMHWVRQAPGKGLEWVS~~Y~~ISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYCARDRFGSCHLPDYWGQGTLV
 TVTVSS

H36 (SEQ ID NO:176)
 QVQLQWAGLLKPSGTLSTCAVVGGSFSGYIWSWIRQPPGKGLEWIGEIINHSGSTNYNPSILKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVGYSSGRDVDYWGQGTLVTV
 VSS

Fig. 3 (cont)

H37 (SEQ ID NO:178)
 EVQLVESGPGLVKPSGTLSTLCAVSGGSISSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDSSSYDYMDWGGQTIV
 TVSS

H38 (SEQ ID NO:180)
 EVQLVESGPGLVKPSGTLSTLCAVSGGSISSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSTWSLDWGGQTIVTVSS

H39 (SEQ ID NO:182)
 EVQLVESGPGLVKPSGTLSTLCAVSGGSISSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARLSFADFDIWGGQTMVTV
 SS

H40 (SEQ ID NO:184)
 QVQLVQSGAEVKKPSSVKVSKASGGTFSYAIISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANIYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDATVYYCAYGSGSYDYMDWGGKGT
 TVTVSS

H41 (SEQ ID NO:186)
 EVQLVQSGGGLVQPGSLRLSCASGGTFSYAMHWVRQAPGKGLYVSTISSNGDSTYYADSVYKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEEVWLOAFDIWGGQTMVT
 VSS

H42 (SEQ ID NO:188)
 QVQLVQSGGGLVQPSGTLSTLCTVSGGSISSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDKGYMDWGGKGTIVTVSS

H43 (SEQ ID NO:190)
 QVQLVQSGAEVKKPSSVKVSKASGGTFSYAIISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANIYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDATVYYCARDHREFDYAWYFDIWGRGTL
 TVTVSS

H44 (SEQ ID NO:192)
 QVQLVQSGGGLVQPSGTLSTLCAVSGGSISSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDLTGSLDIWGGQTLTVTS
 S

H45 (SEQ ID NO:194)
 QVQLVQSGGGLVQPSGTLSTLCAVSGGSISSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARIRYDAFDIWGGQTMVTVSS

H46 (SEQ ID NO:196)
 QVQLVQSGGGLVQPSGTLSTLCAVSGGSISSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAVTAAHDAFDIWGGQTMVTV
 SS

H47 (SEQ ID NO:198)
 QVQLVQSGGGLVQPSGTLSTLCAVSGGSISSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDSSGQGYFDIWGGQTLVT
 VSS

H48 (SEQ ID NO:200)
 EVQLVQSGAEVKKPSSVKVSKASGYTFSYAMHWVRQAPGQRLWGMWINAGNNTKYSQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDATVYYCARHSYYGMDWGGQTLVTV
 SS

H49 (SEQ ID NO:202)
 QVQLVQSGGGLVQPSGTLSTLCAVSGGSGYIYWSNIRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVGYSHGEVLDWGGKGTIV
 TVSS

Fig. 3 (cont)

H50 (SEQ ID NO:204)
 QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGSGSIGNYDWSWIRQPPCKGLEWIGTIYSSGGSTYYSPSLKSRLLTISVDKSKNREFSLKLSVTAADTAVYYCARARGYSSPFDFWGGTLLTVV
 SS
 H51 (SEQ ID NO:206)
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSYALISWVRQAPGQGLEWMGIIINPSSGGSTSYAQKFFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDRWRYDAFDIWGGTMMVT
 VSS
 H52 (SEQ ID NO:208)
 VQLVESGPGLVKPSGTLSTLTCAVSGGSISSNNWWSWVRQPPCKGLEWIGEIIYHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDKSKNQFSILKLSVTAADTAVYYCAREKSGMDWGGGTTVTVSS

Fig.4

Cadena ligera	Secuencia CDR1															
L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L13, L14, L15, L16, L17, L19, L20, L23, L24, L25, L29, L30, L32, L33, L34, L37, L39, L42, L44, L45, L46, L48	R	S	S	Q	S	L	L	H	S	N	G	Y	N	Y	L	D
L1	R	S	S	Q	S	L	L	H	S	S	G	Y	N	Y	L	D
L11	R	S	S	Q	S	L	L	H	S	N	G	Y	N	Y	L	N
L21	R	S	S	Q	S	L	L	H	S	H	G	Y	N	Y	L	D
L26	R	S	S	Q	S	L	L	H	S	N	G	Y	T	Y	L	D
L38	R	S	S	Q	S	L	L	H	S	N	G	Y	N	F	L	D
L47	R	S	S	Q	S	L	L	H	T	N	G	Y	N	Y	L	D
L52	R	S	S	Q	S	L	L	H	T	N	G	Y	D	Y	L	D
CONSENSO	R	S	S	Q	S	L	L	H	S	N	G	Y	N	Y	L	D
L51	T	G	S	G	G	N	I	A	S	N	Y	V	Q			
L12, L36	T	R	S	S	G	S	I	A	S	N	Y	V	Q			
L35	T	R	S	S	G	D	I	D	N	N	Y	V	Q			
L49	T	R	N	S	G	S	I	A	S	N	F	V	Q	W	Y	Q
L50	R	A	S	Q	T	I	S	S	S ^H	L	A					
L18	R	A	S	Q	G	I	S	R	W	L	A					
L27	R	A	S	Q	G	I	S	S	Y	L	A					
L40	R	A	S	Q	S	V	Y	N	Y	L	A					
L43	R	A	S	Q	S	V	G	S	N	L	A					
L31	R	S	S	Q	G	I	G	Y	F	L	N					
L41	R	A	S	Q	S	P	G	I	F	L	N					
CONSENSO	R	A	S	Q	G	I	G	X	Y	L	A					
					S	V	S		F		N					
L28	S	G	D	K	L	G	D	K	Y	V	G					
L22	Q	G	D	S	L	R	I	Y	Y	T	G					
CONSENSO GENERAL	R	S	S	Q	S	L	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
					I											

Fig.5

<u>Cadena ligera</u>	<u>Secuencia CDR2</u>						
L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L13, L14, L16, L17, L19, L20, L23, L24, L25, L26, L29, L30, L32, L34, L38, L39, L42, L44, L46, L48	L	G	S	N	R	A	S
L15, L21	L	G	S	Y	R	A	S
L33	L	V	S	N	R	A	S
L37	L	G	S	N	R	D	S
L45, L52	L	G	S	T	R	A	S
L47	L	G	F	N	R	A	S
CONSENSO	L	G	S	N	R	A	S
L27, L31	A	A	S	T	L	Q	S
L18	A	A	S	G	L	Q	S
L41	A	T	S	T	L	E	S
CONSENSO	A	A	S	T	L	Q	S
L12, L36, L49	E	D	N	Q	R	P	S
L35, L51	E	D	N	R	R	P	S
L28	Q	D	N	K	R	P	S
L22	G	K	N	N	R	P	S
CONSENSO	E	D	N	X	R	P	S
L40	D	A	S	R	R	A	T
L43	D	A	S	N	R	A	T
L50	G	A	G	Y	R	A	T

Fig.6

<u>Cadena ligera</u>	<u>Secuencia CDR3</u>									
L3, L5, L6, L7, L8	M	Q	A	L	Q	T	P	L	T	
L13, L14, L17, L23,	M	Q	A	F	Q	T	P	L	T	
L29, L32, L34, L38,	M	Q	A	L	Q	T	P	I	T	
L39, L42, L44, L46	M	Q	A	L	Q	T	P	Y	T	
L52	M	Q	A	L	Q	T	P	F	T	
L1, L2, L11, L15, L25	M	Q	A	L	Q	T	P	H	T	
L19, L45	M	Q	A	L	Q	T	P	N	T	
L9, L20	M	Q	A	L	Q	T	P	L	A	
L4	M	Q	A	L	Q	T	P	L	T	
L24	M	Q	A	L	Q	T	P	L	T	
L10	M	Q	A	L	Q	T	P	L	T	
L47	M	Q	G	L	Q	T	P	L	T	
L26	M	Q	A	L	E	M	P	L	T	
L30	M	E	A	L	Q	T	P	F	T	
L33	M	Q	T	L	Q	T	P	L	S	
L16	M	Q	G	T	H	W	P	L	T	
L21	M	Q	S	L	E	V	P	F	T	
L48	M	Q	A	T	H	W	P	Y	T	
L37	M	Q	G	T	H	W	P	Y	T	
CONSENSO	M	Q	A	L	Q	T	P	*	T	
"*" = aminoácido con cadena lateral no polar										
L40	Q	Q	R	N	N	W	P	L	T	
L43	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	
L41	Q	Q	S	N	S	V	P	L	T	
L27	Q	Q	L	N	S	Y	P	L	T	
L31	Q	Q	S	H	S	P	P	Y	T	
L18	Q	Q	A	S	S	F	P	I	T	
CONSENSO	Q	Q	R	N	S	*	P	L	T	
S S N										
"*" = aminoácido con cadena lateral no polar										
L12	Q	S	Y	D	S	S	N	Q	R	V
L51	Q	S	Y	D	P	Y	N	R	V	
L36	Q	S	Y	D	S	S	N	V	-	V
L35	Q	S	Y	Q	S	D	N	W	-	V
L49	Q	S	Y	D	S	A	N	V	I	
	Q	S	Y	D	S	S	N	X	V	
L28	Q	A	W	D	S	G	T	V		
L50	Q	H	Y	G	S	S	L	R	T	
L22	N	S	R	D	I	T	G	V	H	R

Fig.7

<u>Cadena pesada</u>	<u>Secuencia CDR1</u>					
H1, H2, H3, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H13, H14, H15, H16, H17, H19, H20, H23, H25, H26, H29, H30, H32, H33, H34, H37, H38, H39, H44, H46, H47, H52 H42, H45 H21	S	S	N	W	W	S
	-	S	N	W	W	S
	S	N	I	W	W	S
CONSENSO	S	S	N	W	W	S
H4, H36, H49 H50 H28 H22	G	Y	Y	W	S	
	N	Y	D	W	S	
	N	Y	Y	W	S	
	D	F	Y	W	S	
CONSENSO	X	Y	Y	W	S	
H12, H18 H40, H43, H51 H31, H35 H41, H48	S	Y	A	M	S	
	S	Y	A	I	S	
	S	Y	G	M	H	
	S	Y	A	M	H	
CONSENSO	S	Y	A	M	S	H
H27	S	H	G	M	H	
H24	S	S	S	Y	Y	W G

Fig.8

<u>Cadena pesada</u>		<u>Secuencia CDR2</u>															
H1, H2, H3, H5, H6, H7, H10, H11, H13, H14, H15, H16, H17, H19, H20, H23, H25, H26, H29, H30, H32, H33, H34, H37, H38, H39, H42, H44, H45, H46, H47, H52		E	I	Y	H	S	G	S	T	N	Y	N	P	S	L	K	S
H8		E	I	Y	H	S	G	S	T	N	Y	N	P	S	L	E	S
H36, H49		E	I	N	H	S	G	S	T	N	Y	N	P	S	L	K	S
H21		E	V	Y	H	S	G	S	T	N	Y	N	P	S	L	K	S
H4		E	I	N	H	S	G	S	T	N	Y	N	R	S	L	K	S
H9		Y	I	Y	Y	S	G	S	T	Y	Y	N	P	S	L	K	S
H50		T	I	Y	S	S	G	S	T	Y	Y	S	P	S	L	K	S
H24		S	I	Y	Y	S	G	S	T	Y	Y	N	P	S	L	K	S
H28		Y	I	S	D	S	G	N	T	N	Y	N	P	S	L	K	S
H22		E	V	N	P	R	G	S	T	N	Y	N	P	S	L	K	S
CONSENSO		E	I	Y	H	S	G	S	T	N	Y	N	P	S	L	K	S
		Y	V	N	Y					Y							
H18		T	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K
H12		A	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K
H41		T	I	S	S	N	G	D	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K
H27, H31		V	I	S	Y	D	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K
H35		Y	I	S	S	S	S	S	T	I	Y	Y	A	D	S	V	K
CONSENSO		X	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K
					S			S									
H40, H43		R	I	I	P	I	L	G	I	A	N	Y	A	Q	K	F	Q
H48		W	I	N	A	G	N	G	N	T	K	Y	S	Q	K	F	Q
H51		I	I	N	P	S	G	G	S	T	S	Y	A	Q	K	F	Q

Fig.9

Cadena pesada			Secuencia CDR3													
H5	-	Y	S	S	S	R	N	D	A	F	D	I				
H6	-	-	-	D	G	Q	L	D	A	F	D	I				
H9	-	-	-	W	S	Y	L	D	A	F	D	I				
H11	-	-	-	A	N	R	D	D	A	F	D	I				
H13	E	G	N	R	T	V	T	S	A	F	D	I				
H16	-	-	W	T	G	R	T	D	A	F	D	I				
H17	-	-	-	Q	G	A	L	D	A	F	D	I				
H20	-	S	S	S	W	Y	W	N	A	F	D	I				
H25	-	-	-	-	S	G	Y	D	A	F	D	I				
H32	-	-	-	-	A	S	V	D	A	F	D	I				
H39	-	-	-	L	S	F	A	D	P	F	D	I				
H41	-	-	E	E	V	W	L	Q	A	F	D	I				
H45	-	-	-	-	I	R	Y	D	A	F	D	I				
H46	-	-	-	T	A	A	H	D	A	F	D	I				
H51			D	R	W	R	Y	D	A	F	D	I				
CONSENSO	-	-	-	X	S	R	L	D	A	F	D	I				
H7			-	-	-	-	-	F	W	D	Y	Y	G	M	D	V
H52										E	K	S	G	M	D	V
H8			-	-	-	-	-	-	D	R	Y	Y	G	M	D	V
H10			-	-	-	-	-	D	Y	D	I	F	G	M	D	V
H18			-	E	R	G	S	G	W	S	L	D	N	M	D	V
H19			-	-	-	-	D	S	S	G	F	Y	G	M	D	V
H24			-	-	-	D	G	G	Y	Y	Y	Y	G	M	D	V
H48								H	S	Y	Y	Y	G	M	D	V
H30			-	-	-	V	S	G	Y	Y	Y	Y	G	M	D	V
H31			A	Y	S	S	G	W	Y	D	Y	Y	G	M	D	V
H37			-	-	-	D	S	S	S	W	Y	Y	G	M	D	V
H40			-	G	S	G	S	Y	Y	D	Y	Y	Y	M	D	V
H42			-	-	-	-	-	-	-	D	K	G	Y	M	D	V
CONSENSO			-	-	-	-	S	X	Y	D	Y	Y	G	M	D	V
H2	-	-	-	-	G	V	E	Q	I	D	Y					
H3	-	-	N	L	A	A	G	A	V	A	Y					
H4	-	-	L	S	Y	G	S	G	V	D	Y					
H12	-	G	G	W	Y	G	D	Y	F	D	Y					
H23	-	G	I	A	A	A	G	Q	G	D	Y					
H26	-	Y	S	Y	G	T	V	G	I	D	Y					
H27	-	-	-	I	G	P	G	G	F	D	Y					
H29	-	-	V	G	S	G	W	Y	V	D	Y					
H34	-	-	-	-	D	H	G	P	F	D	Y					
H35	D	R	F	G	S	G	H	L	P	D	Y					
H36	V	G	Y	S	S	G	R	D	V	D	Y					
H38	-	-	-	-	S	T	W	S	L	D	Y					
H44	-	-	-	D	L	T	G	S	L	D	Y					
H47	-	D	S	S	G	Q	G	Y	F	D	Y					
CONSENSO	-	-	X	X	G	G	G	X	*	D	Y					

Fig.9 (cont)

" * " = aminoácidos con cadena lateral no polar

H22	G	P	R	P	G	R	D	G	Y	N	Y	F	D	N
H28	-	-	-	H	R	S	S	W	A	W	Y	F	D	L
H43	-	-	D	H	R	F	D	Y	A	W	Y	F	D	L
CONSENSO	-	-	X	H	R	X	D	X	A	W	Y	F	D	L
H1	F	N	Y	Y	D	S	S	V						
H14, H15, H33	-	G	L	G	D	S	S	G	Y	I	L			
H19	-	-	-	-	D	S	S	G	F	Y	G	M	D	V
H37	-	-	-	-	D	S	S	S	W	Y	Y	G	M	D
H47	-	-	-	-	D	S	S	G	Q	G	Y	F	D	Y
CONSENSO	-	-	-	-	D	S	S	G	X	X	X	-	-	-
H21	Y	R	S	F	G	E	S	Y						
H49	V	G	Y	S	H	G	E	E	V	L	D	V		
H50	A	R	G	Y	S	S	P	F	D	P				

V

Fig.10

Región constante de cadena ligera kappa

Secuencia de nucleótidos

cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgcctatctgatgagcagttgaaatctggaactg
cctctgttgtgtgctgtgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataa
cgccctccaatcgggtaactcccaggagagtggtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagc
ctcagcagcaccctgacgctgagcaaaagcagactacgagaaaacacaaagtctacgcctgcgaagtca
cccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtggt

Secuencia de aminoácidos

rtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstys
lsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec

Región constante de cadena pesada de IgG1

Secuencia de nucleótidos

gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggacag
cggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgtcgtggaactcaggcgc
cctgaccagcggtgcacaccttcccggtgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagc
gtggtgacggtgcccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca
gcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaattcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtg
cccagcacctgaactcctggggggacggtcagtccttcttccccccaaaacccaaggacaccctc
atgatctcccggaaccttgaggtcacatgctgtggtggagcgtgagccacgaagacctgaggtca
agttcaactggtacgtggacggcggtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagagcagta
caacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaag
ggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggt
cagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg
cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctata
gcaagctcacctgggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtgatgcatga
ggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtaaa

Secuencia de aminoácidos

astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavllqssglyslss
vvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfpkpkdtl
misrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngke
ykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgyfypsdiavewesng
qpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqggnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg