

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 801**

51 Int. Cl.:

**C07K 16/28** (2006.01)

**A61K 39/395** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.04.2012 PCT/US2012/032704**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2012 WO12145183**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2012 E 12713849 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 2699598**

54 Título: **Combinaciones de anticuerpos anti-4-1BB y anticuerpos inductores de ADCC para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

**19.04.2011 US 201161477153 P**

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

**16.09.2019**

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)  
235 East 42nd Street  
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**ELLIOTT, MARK WILLIAM;  
FISHER, TIMOTHY SCOTT y  
SHARP, LESLIE LYNNE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

Observaciones:

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

ES 2 724 801 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

Combinaciones de anticuerpos anti-4-1BB y anticuerpos inductores de ADCC para el tratamiento del cáncer

5 **Antecedentes**

El cáncer es ahora la principal causa de muerte en los Estados Unidos. En la actualidad, generalmente se trata con una o una combinación de tres tipos de terapias: cirugía, radiación y quimioterapia. La quimioterapia implica la interrupción de la replicación celular o el metabolismo celular. Los efectos adversos de la quimioterapia sistémica utilizada en el tratamiento de la enfermedad neoplásica pueden ser potencialmente mortales y se han vuelto de gran importancia para el tratamiento clínico de los pacientes con cáncer.

La 4-1BB (también denominada CD137, TNFRSF9, etc.) es una proteína transmembrana de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNFRS). La comprensión actual de 4-1BB indica que la expresión generalmente depende de la activación y está presente en un amplio subconjunto de células inmunes que incluyen células NK y NKT activadas, células T reguladoras, células dendríticas (DC), mastocitos estimulados, células mieloides diferenciadoras, monocitos, neutrófilos y eosinófilos (Wang, 2009, Immunological Reviews 229: 192-215). La expresión de 4-1BB también se ha demostrado en la vasculatura del tumor (Broil, 2001, Amer. J Clin. Pathol. 115 (4): 543-549; Seaman, 2007, Cancer Cell 11: 539-554) y en sitios de inflamación o endotelio aterosclerótico (Drenkard, 2007 FASEB J. 21: 456-463; Olofsson, 2008, Circulation 117: 1292-1301). El ligando que estimula 4-1BB, es decir, ligando de 4-1BB (4-1BBL), se expresa en células presentadoras de antígeno activadas (APC), células progenitoras mieloides y células madre hematopoyéticas.

La 4-1BB humana es una proteína de 255 aminoácidos (número de acceso NM\_001561; NP\_001552). La secuencia de aminoácidos de 4-1BB humana completa se proporciona en la SEQ ID NO: 68. La proteína comprende una secuencia señal (residuos de aminoácidos 1-17), seguida de un dominio extracelular (169 aminoácidos), una región transmembrana (27 aminoácidos) y un dominio intracelular (42 aminoácidos) (Cheuk ATC et al. 2004 Cancer Gene Therapy 11: 215-226). El receptor se expresa en la superficie celular en forma de monómero y dímero y probablemente se trimeriza con un ligando de 4-1BB para señalización.

Numerosos estudios de células T murinas y humanas indican que 4-1BB promueve la proliferación celular aumentada, la supervivencia y la producción de citoquinas (Croft, 2009, Nat Rev Immunol 9: 271-285). Los estudios han indicado que algunos mAb agonistas de 4-1BB aumentan la expresión de la molécula coestimuladora y mejoran notablemente las respuestas de los linfocitos T citotóxicos, lo que resulta en una eficacia antitumoral en varios modelos. Los mAb agonistas de 4-1BB han demostrado eficacia en entornos profilácticos y terapéuticos. Además, los modelos de tumores de monoterapia con 4-1BB y terapia de combinación han establecido respuestas de memoria de células T protectoras antitumorales duraderas (Lynch, 2008, Immunol Rev. 22: 277-286). También se ha demostrado que los agonistas de 4-1BB inhiben las reacciones autoinmunes en una variedad de modelos de autoinmunidad reconocidos en la técnica (Vinay, 2006, J Mol Med 84: 726-736). Esta actividad dual de 4-1BB ofrece el potencial de proporcionar actividad antitumoral al tiempo que reduce los efectos secundarios autoinmunes que pueden asociarse con los enfoques de inmunoterapia que rompen la tolerancia inmunológica.

El desarrollo de terapias dirigidas se centra en la orientación específica de las células neoplásicas a la vez que preserva los tejidos normales para disminuir los efectos secundarios. Un enfoque alternativo y/o adicional a la terapia contra el cáncer es dirigirse al sistema inmunitario en lugar de y/o además de dirigirse al tumor en sí. Se ha planteado la hipótesis de que la ADCC es un mecanismo de destrucción del tumor que resulta en la presentación directa del antígeno y en la inducción de respuestas de células T específicas del antígeno tumoral ("cebado cruzado") (Weiner et al., 2009).

Existe una necesidad no satisfecha durante mucho tiempo de anticuerpos que se unan a 4-1BB humano, aumentando la respuesta mediada por 4-1BB y, por lo tanto, proporcionan un potencial terapéutico para el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones, incluido el cáncer.

Kohrt et al., Blood, 2001 117: 2423-2432 describe el uso de un anticuerpo anti-CD137 (anti-4-1BB) en combinación con un anticuerpo anti-CD20 que indica actividad anti-linfoma *in vivo*.

**Sumario**

La presente invención proporciona un anticuerpo anti-4-1BB, o una porción de unión a antígeno del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer en combinación con un anticuerpo anti-CD20, o una porción de unión a antígeno del mismo, en el que dicho anticuerpo anti-4-1BB, o porción de unión a antígeno del mismo, comprende:

- (a) una H-CDR1 como se expone en la SEQ ID NO: 29;
- (b) una H-CDR2 como se expone en la SEQ ID NO: 30;
- (c) una H-CDR3 como se expone en la SEQ ID NO: 31;
- (d) una L-CDR1 como se expone en la SEQ ID NO: 34;

- (e) una L-CDR2 como se expone en la SEQ ID NO: 35; y  
 (f) una L-CDR3 como se expone en la SEQ ID NO: 36;

y en el que el anticuerpo anti-CD20, o su porción de unión a antígeno, se administra en una dosis de aproximadamente 3-15 mg/kg.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD20, o su porción de unión a antígeno, comprende las 6 CDR de rituximab. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-4-1BB, o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región  $V_H$  que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 43 y una región  $V_L$  que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 45. En realizaciones adicionales, el anticuerpo anti-CD20, o su porción de unión a antígeno, comprende la región  $V_H$  de rituximab y la región  $V_L$  de rituximab. En realizaciones adicionales, el anticuerpo anti-4-1BB, o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada como se expone en la SEQ ID NO: 44 y además comprende una secuencia de aminoácidos de cadena ligera como se expone en la SEQ ID NO: 46, con la condición de que el residuo de lisina extremo terminal C de la SEQ ID NO: 44 esté opcionalmente ausente. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD20, o su porción de unión a antígeno, comprende la secuencia de aminoácidos de cadena pesada de rituximab y la secuencia de aminoácidos de cadena ligera de rituximab. En más realizaciones, el procedimiento comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de MOR-7480.1, o una porción de unión a antígeno del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de rituximab, o una porción de unión a antígeno del mismo.

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la eficacia combinatoria de los anticuerpos monoclonales 4-1BB y CD20 en un modelo de linfoma.

La Figura 2 muestra la eficacia combinatoria de un anticuerpo monoclonal 4-1BB y un anticuerpo monoclonal P-cadherina (g-194-g09 o anti-P-cadherina1) en un modelo de carcinoma de colon.

La Figura 3 muestra la eficacia combinatoria de un anticuerpo monoclonal 4-1BB y un anticuerpo monoclonal P-cadherina (anti-P-cadherina2) en un modelo de carcinoma de colon.

Las Figuras 4A y 4B ilustran que el tratamiento de combinación con anticuerpos monoclonales 4-1BB y CD20 reduce la carga tumoral circulante en un modelo murino espontáneo de linfoma.

La Figura 5 muestra el beneficio de supervivencia del tratamiento combinatorio de ratones con linfoma E $\mu$ -myc con anticuerpos monoclonales 4-1BB y CD20.

### Descripción detallada

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren al tratamiento del cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento usando anticuerpos anti-4-1BB (por ejemplo, MOR-7480.1) en combinación con uno o más anticuerpos que inducen la citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC) (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20 como el rituximab). Los expertos en la técnica reconocerán que ciertas subclases de anticuerpos, tales como IgG1 e IgG3, inducen actividad de ADCC. La actividad de ADCC también puede ser el resultado de la introducción de modificaciones de carbohidratos, tales como patrones de glicosilación alterados, en la región Fc en comparación con el patrón de carbohidratos nativos. Los expertos en la técnica también reconocen que ciertas mutaciones en la región Fc de un anticuerpo, en comparación con la región Fc de tipo silvestre, aumentan la actividad de ADCC. La presente divulgación demuestra la eficacia combinatoria de los anticuerpos anti-4-1BB y los anticuerpos inductores de ADCC en modelos de tumores.

A menos que se defina de otro modo en el presente documento, los términos científicos y técnicos utilizados en relación con las presentes realizaciones tendrán los significados que entienden comúnmente los expertos en la técnica. Además, a menos que el contexto requiera lo contrario, los términos en singular incluirán los plurales y los términos en plural incluirán el singular. En general, las nomenclaturas utilizadas en relación con, y las técnicas de cultivo de células y tejidos, biología molecular, inmunología, microbiología, genética y química de ácidos nucleicos y proteínas e hibridación descritas en este documento son aquellas bien conocidas y comúnmente utilizadas en la técnica.

Los procedimientos y técnicas de las presentes realizaciones se realizan generalmente de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica y como se describe en varias referencias generales y más específicas que se citan y discuten a lo largo de la presente memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario. Estas referencias incluyen, por ejemplo, Sambrook y Russell, *Molecular Cloning, A Laboratory Approach*, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY (2001), Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, NY (2002), y Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (1990). Las reacciones enzimáticas y las técnicas de purificación se realizan de acuerdo con las especificaciones del fabricante, como se realiza comúnmente en la técnica o como se describe en el presente documento. Las nomenclaturas utilizadas en relación con los procedimientos y técnicas de laboratorio de química analítica, química orgánica sintética y química farmacéutica y medicinal descritas en este documento son aquellas bien conocidas y comúnmente utilizadas en la técnica. Las técnicas estándar se utilizan para síntesis químicas, análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación y administración, y tratamiento de pacientes.

## Definiciones

5 Como se usa en el presente documento, cada uno de los siguientes términos tiene el significado asociado en esta sección.

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

10 Como se usa en este documento, los veinte aminoácidos convencionales y sus abreviaturas siguen el uso convencional. Véase *Immunology - A Synthesis* (2ª edición, E. S. Golub y D. R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland, Mass. (1991)).

15 Una "sustitución conservadora de aminoácidos" es una en la que un residuo de aminoácido está sustituido por otro residuo de aminoácido que tiene un grupo R de cadena lateral con propiedades químicas similares (por ejemplo, carga o hidrofobicidad). En general, una sustitución de aminoácidos conservadora no cambiará sustancialmente las propiedades funcionales de una proteína. En los casos en que dos o más secuencias de aminoácidos difieren entre sí por sustituciones conservadoras, el porcentaje de identidad de secuencia o el grado de similitud se puede ajustar hacia arriba para corregir la naturaleza conservadora de la sustitución. Los medios para realizar este ajuste son bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Pearson, *Methods Mol. Biol.* 243: 307-31 (1994).

25 Los ejemplos de grupos de aminoácidos que tienen cadenas laterales con propiedades químicas similares incluyen 1) cadenas laterales alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; 2) cadenas laterales de hidroxilo alifático: serina y treonina; 3) cadenas laterales que contienen amida: asparagina y glutamina; 4) cadenas laterales aromáticas: fenilalanina, tirosina y triptófano; 5) cadenas laterales básicas: lisina, arginina e histidina; 6) cadenas laterales ácidas: ácido aspártico y ácido glutámico; y 7) cadenas laterales que contienen azufre: cisteína y metionina. Los grupos de sustitución de aminoácidos conservadores preferidos son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutamato-aspartato y asparagina-glutamina.

30 Alternativamente, una sustitución conservadora es cualquier cambio que tenga un valor positivo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250 divulgada en Gonnet et al., *Science* 256: 1443-45 (1992). Un reemplazo "moderadamente conservador" es cualquier cambio que tenga un valor no negativo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250.

35 Las sustituciones de aminoácidos preferidas son aquellas que: (1) reducen la susceptibilidad a la proteólisis, (2) reducen la susceptibilidad a la oxidación, (3) alteran la afinidad de unión para formar complejos de proteínas, y (4) confieren o modifican otras propiedades fisicoquímicas o funcionales de tales análogos. Los análogos que comprenden sustituciones, eliminaciones y/o inserciones pueden incluir varias muteínas de una secuencia distinta de la secuencia peptídica natural. Por ejemplo, pueden hacerse sustituciones de aminoácidos simples o múltiples (preferiblemente sustituciones de aminoácidos conservadoras) en la secuencia que se produce de forma natural (preferiblemente en la porción del polipéptido fuera del dominio o los dominios que forman contactos intermoleculares). Una sustitución conservadora de aminoácidos no debe cambiar sustancialmente las características estructurales de la secuencia principal (por ejemplo, un aminoácido de reemplazo no debe tender a romper una hélice que se produce en la secuencia principal, o interrumpir otros tipos de estructura secundaria que caracterizan la secuencia principal). Ejemplos de estructuras secundarias y terciarias de polipéptidos reconocidos en la técnica se describen en *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984)); *Introduction to Protein Structure* (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991)); y Thornton et al., *Nature* 354:105 (1991).

50 La similitud de secuencia para polipéptidos, que también se denomina identidad de secuencia, se mide típicamente usando un software de análisis de secuencia. El software de análisis de proteínas empareja secuencias similares utilizando medidas de similitud asignadas a varias sustituciones, eliminaciones y otras modificaciones, incluidas las sustituciones conservadoras de aminoácidos. Por ejemplo, GCG contiene programas como "Gap" y "Bestfit" que se pueden usar con parámetros predeterminados para determinar la homología de secuencia o la identidad de secuencia entre polipéptidos estrechamente relacionados, tales como polipéptidos homólogos de diferentes especies de organismos o entre una proteína de tipo silvestre y una muteína de los mismos. Véase, por ejemplo, GCG versión 6.1. Las secuencias de polipéptidos también se pueden compararse utilizando FASTA usando parámetros predeterminados o recomendados, un programa en GCG versión 6.1. FASTA (por ejemplo, FASTA2 y FASTA3) proporciona alineaciones y porcentajes de identidad de secuencia de las regiones de la mejor superposición entre las secuencias de pregunta y búsqueda (Pearson, *Methods Enzymol.* 183: 63-98 (1990); Pearson, *Methods Mol. Biol.* 132: 185-219 (2000)). Otro algoritmo preferido cuando se compara una secuencia de la invención con una base de datos que contiene un gran número de secuencias de diferentes organismos es el programa informático BLAST, especialmente blastp o blastn, utilizando parámetros predeterminados. Véase, por ejemplo, Altschul et al., *J. Mol. Biol.* 215: 403-410 (1990); Altschul et al., *Nucleic Acids Res.* 25: 3389-402 (1997).

- Un "anticuerpo" intacto comprende al menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro. Véase en general, Inmunología Fundamental, capítulo 7 (Paul, W., ed., 2ª ed. Raven Press, N.Y. (1989)). Cada cadena pesada está compuesta por una región variable de cadena pesada (HCVR o V<sub>H</sub>) y una región constante de cadena pesada (C<sub>H</sub>). La región constante de la cadena pesada se compone de tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera está compuesta por una región variable de cadena ligera (LCVR o V<sub>L</sub>) y una región constante de cadena ligera. La región constante de la cadena ligera se compone de un dominio, C<sub>L</sub>. Las regiones V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> se pueden subdividir en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR). Cada V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> están compuestas por tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo terminal amino hasta el extremo terminal carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. La asignación de aminoácidos a cada dominio está de acuerdo con las definiciones de Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest (Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, MD (1987 y 1991)), o Chothia & Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987); Chothia et al., Nature 342:878-883 (1989).
- Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera contienen un dominio de unión que interactúa con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar la unión de la inmunoglobulina a los tejidos o factores del huésped, incluidas varias células del sistema inmunitario (por ejemplo, células efectoras) y el primer componente (C1q) del sistema del complemento clásico.
- El término "anticuerpo" puede incluir porciones de unión a antígeno de un anticuerpo intacto que retienen capacidad para unirse específicamente al antígeno del anticuerpo intacto (por ejemplo, 4-1BB, CD20 o P-cadherina). Las porciones de unión a antígeno pueden producirse mediante técnicas de ADN recombinante o mediante escisión enzimática o química de anticuerpos intactos.
- Los ejemplos de porciones de unión a antígeno incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento F(ab')<sub>2</sub>, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab enlazados por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo, (v) un anticuerpo de un solo dominio ("dAb"), que consiste en un dominio VH como se describe en Ward et al., Nature 341: 544-546 (1989); y (vi) una región determinante de complementariedad aislada (CDR). Además, aunque los dos dominios del fragmento Fv, V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub>, están codificados por genes separados, se pueden unir, mediante procedimientos recombinantes, mediante un enlazador sintético que les permite fabricarse como una cadena de proteína única en la que las regiones V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> se aparean para formar moléculas monovalentes (conocidas como Fv de cadena sencilla (scFv); véase, por ejemplo, Bird et al., Science 242: 423-426 (1988); y Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883 (1988)). Dichos anticuerpos de cadena sencilla se incluyen por referencia al término "anticuerpo".
- Un "anticuerpo biespecífico" tiene dos especificidades de unión diferentes, véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 5.922.845 y la patente de Estados Unidos N° 5.837.243; Zeilder J. Immunol. 163: 1246-1252 (1999); Somasundaram Hum. Antibodies 9: 47-54 (1999); Keler Cancer Res. 57: 4008-4014 (1997). Por ejemplo, la invención proporciona anticuerpos biespecíficos que tienen un sitio de unión para un antígeno de superficie celular (tal como el 4-1BB, CD20 o P-cadherina humanos), y un segundo sitio de unión para un receptor Fc en la superficie de una célula efectora. La invención también proporciona anticuerpos multiespecíficos, que tienen al menos tres sitios de unión.
- El término "anticuerpos biespecíficos" incluye además "diacuerpos". Los diacuerpos son anticuerpos bivalentes, biespecíficos, en los que los dominios V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> se expresan en una sola cadena polipeptídica, pero usan un conector demasiado corto para permitir el emparejamiento entre los dos dominios en la misma cadena, lo que obliga a los dominios a emparejarse con dominios complementarios de otra cadena y crear dos sitios de unión a antígeno (véase, por ejemplo, Holliger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993); Poljak et al., Structure 2: 1121-1123 (1994)).
- Los términos "anticuerpo humano" o "anticuerpo de secuencia humana", como se usan indistintamente en el presente documento, incluyen anticuerpos que tienen regiones variables y constantes (si están presentes) derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Los anticuerpos de secuencia humana de la invención pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica de sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*). Sin embargo, el término "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, no pretende incluir anticuerpos "quiméricos" en los cuales las secuencias de CDR derivadas de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como ratón, se hayan injertado en secuencias marco humanas (es decir, anticuerpos "humanizados" o PRIMATIZED<sup>MR</sup>).
- El término "anticuerpo quimérico" como se usa en este documento significa un anticuerpo que comprende regiones de dos o más anticuerpos diferentes. En una realización, una o más de las CDR se derivan de un anticuerpo humano. En otra realización, todas las CDR se derivan de un anticuerpo humano. En otra realización, las CDR de más de un anticuerpo humano se combinan en un anticuerpo humano quimérico. Por ejemplo, un anticuerpo

quimérico puede comprender una CDR1 de la cadena ligera de un primer anticuerpo humano anti-4-1BB, una CDR2 de la cadena ligera de un segundo anticuerpo humano anti-4-1BB y una CDR3 y CDR3 de la cadena ligera de un tercer anticuerpo humano anti-4-1BB, y las CDR de la cadena pesada pueden derivarse de uno o más de otros anticuerpos anti-4-1BB. Además, las regiones marco pueden derivarse de uno de los mismos anticuerpos anti-4-1BB o de uno o más humano o humanos diferentes.

Además, como se discutió anteriormente en el presente documento, el anticuerpo quimérico incluye un anticuerpo que comprende una porción derivada de las secuencias de la línea germinal de más de una especie.

Por el término "cantidad efectiva", o "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en este documento, se entiende una cantidad que cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano, media una respuesta terapéutica detectable en comparación con la respuesta detectada en ausencia del compuesto. Una respuesta terapéutica, tal como, pero sin limitarse a, la inhibición y/o la disminución del crecimiento del tumor, el tamaño del tumor, la metástasis y similares, puede evaluarse fácilmente mediante una gran cantidad de procedimientos reconocidos en la técnica, que incluyen, por ejemplo, procedimientos tales como los divulgados en el presente documento.

El experto en la materia entendería que la cantidad eficaz del compuesto o composición administrada en el presente documento varía y puede determinarse fácilmente en función de una serie de factores tales como la enfermedad o afección que se trata, la etapa de la enfermedad, la edad y la salud y la condición física del mamífero que se está tratando, la gravedad de la enfermedad, el compuesto particular que se está administrando y similares.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva", o "cantidad efectiva" está destinada a calificar la cantidad de un agente requerido para reducir de manera detectable hasta cierto punto uno o más de los síntomas de un trastorno de neoplasia, incluidos, pero sin limitarse a: 1) reducción en el número de células cancerosas; 2) reducción del tamaño del tumor; 3) inhibición (es decir, desaceleración hasta cierto punto, preferiblemente detención) de la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; 3) inhibición (es decir, desaceleración hasta cierto punto, preferiblemente detención) de la metástasis tumoral; 4) inhibición, hasta cierto punto, del crecimiento tumoral; 5) aliviar o reducir en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el trastorno; y/o 6) aliviar o reducir los efectos secundarios asociados con la administración de agentes anticancerosos.

Por el término "competir", como se usa en este documento con respecto a un anticuerpo, se entiende que un primer anticuerpo, o una porción de unión a antígeno del mismo, compite por la unión con un segundo anticuerpo, o una porción de unión a antígeno del mismo, en el que la unión del primer anticuerpo con su epítipo afín se reduce de forma detectable en presencia del segundo anticuerpo en comparación con la unión del primer anticuerpo en ausencia del segundo anticuerpo. La alternativa, en la que la unión del segundo anticuerpo a su epítipo también se reduce de forma detectable en presencia del primer anticuerpo, puede, pero no necesariamente, ser el caso. Es decir, un primer anticuerpo puede inhibir la unión de un segundo anticuerpo a su epítipo sin que ese segundo anticuerpo inhiba la unión del primer anticuerpo a su epítipo respectivo. Sin embargo, cuando cada anticuerpo inhibe de forma detectable la unión del otro anticuerpo con su epítipo o ligando afines, ya sea en la misma, mayor o menor extensión, se dice que los anticuerpos "compiten en forma cruzada" entre sí para la unión de su epítipo o epítipos respectivos. Por ejemplo, los anticuerpos que compiten en forma cruzada pueden unirse al epítipo, o porción del epítipo, al que se unen los anticuerpos de las realizaciones. Tanto los anticuerpos que compiten y que compiten en forma cruzada están abarcados por las presentes realizaciones. Independientemente del mecanismo por el cual se produce dicha competencia o competencia cruzada (por ejemplo, impedimento estérico, cambio conformacional o unión a un epítipo común, o porción del mismo, y similares), el experto en la técnica apreciaría, basándose en las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, que tales anticuerpos que compiten y/o compiten en forma cruzada están incluidos y pueden ser útiles para los procedimientos descritos en el presente documento.

El término "epítipo" incluye cualquier proteína determinante capaz de unirse específicamente a una inmunoglobulina o receptor de células T. Los determinantes epitópicos generalmente consisten en grupos de moléculas químicamente activas en la superficie, tales como aminoácidos o cadenas laterales de azúcar, y por lo general tienen características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Los epítipos conformacionales y no conformacionales se distinguen porque la unión a los primeros, pero no los últimos, se pierde en presencia de disolventes desnaturalizantes.

El "material de instrucción", como se usa dicho término en el presente documento, incluye una publicación, un registro, un diagrama, o cualquier otro medio de expresión que pueda usarse para comunicar la utilidad del compuesto, combinación y/o composición de la invención en el kit para afectar, aliviar o tratar las diversas enfermedades o trastornos mencionados en este documento. Opcionalmente, o alternativamente, el material de instrucción puede describir uno o más procedimientos para aliviar las enfermedades o trastornos en una célula, un tejido o un mamífero, incluidos los que se describen en otro lugar del presente documento.

El material de instrucción del kit puede, por ejemplo, fijarse a un recipiente que contiene el compuesto y/o composición de la invención o puede enviarse junto con un recipiente que contiene el compuesto y/o composición.

Alternativamente, el material de instrucción puede enviarse por separado del contenedor con la intención de que el destinatario utilice el material de instrucción y el compuesto de forma cooperativa.

5 Excepto cuando se indica, los términos "paciente" o "sujeto" se usan indistintamente y se refieren a mamíferos tales como pacientes humanos y primates no humanos, así como a sujetos veterinarios tales como conejos, ratas, ratones y otros animales. Preferiblemente, paciente se refiere a un ser humano.

10 La frase "sal o sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en este documento, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en un compuesto. Los compuestos que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales de acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bistosilato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicililarcenilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato, (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, tiodiodo y valerato. Las sales preferidas de los compuestos 1-3 se divulgan en la publicación PCT No. 2003/016305, la solicitud de patente de Estados Unidos No. 10/956,420, presentada el 30 de septiembre de 2004, y la solicitud PCT No. PCT/IB2004/003070, presentada el 20 de septiembre de 2004. Las sales particularmente preferidas del compuesto 1 incluyen sales de malato, lo más preferiblemente una sal de L-malato. Una sal particularmente preferida del compuesto 3 es una sal de maleato.

25 La notación convencional se usa en el presente documento para representar secuencias de polipéptidos: el extremo izquierdo de una secuencia de polipéptidos es el extremo terminal amino; el extremo derecho de una secuencia polipeptídica es el extremo terminal carboxilo.

30 Por la frase "se une específicamente", como se usa en el presente documento, se entiende un compuesto, por ejemplo, una proteína, un ácido nucleico, un anticuerpo y similares, que reconoce y se une a una molécula específica, pero no reconoce sustancialmente o se une a otras moléculas en una muestra. Por ejemplo, un anticuerpo o un inhibidor de péptidos que reconoce y se une a un ligando relacionado 4-1BB en una muestra, pero no reconoce o se une sustancialmente a otras moléculas en la muestra. Por lo tanto, bajo las condiciones de ensayo designadas, la fracción de unión especificada (por ejemplo, un anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo) se une preferentemente a una molécula objetivo particular y no se une en una cantidad significativa a otros componentes presentes en una muestra de prueba. Se puede usar una variedad de formatos de ensayo para seleccionar un anticuerpo que se une específicamente a una molécula de interés. Por ejemplo, el inmunoensayo ELISA en fase sólida, la inmunoprecipitación, el análisis BIAcore y transferencia Western se utilizan para identificar un anticuerpo que reacciona específicamente con 4-1BB. Típicamente, una reacción específica o selectiva será al menos dos veces la señal o el ruido de fondo y más típicamente más de 10 veces el fondo, incluso más específicamente, se dice que un anticuerpo "se une específicamente" a un antígeno cuando la constante de disociación de equilibrio (KD) es  $\leq 1 \mu\text{M}$ , preferiblemente  $\leq 100 \text{ nM}$  y lo más preferiblemente  $\leq 10 \text{ nM}$ .

45 El término "KD" se refiere a la constante de disociación en equilibrio de una interacción particular anticuerpo-antígeno.

50 El término "citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos" o "ADCC" se refiere a una reacción mediada por células en la que las células citotóxicas no específicas (por ejemplo, Células NK, neutrófilos, macrófagos, etc.) reconocen el anticuerpo unido a una célula objetivo y, posteriormente, causan lisis de la célula objetivo. Dichas células citotóxicas que median la ADCC generalmente expresan los receptores Fc (FcR). Las células primarias para mediar ADCC (células NK) expresan FcγRIII, mientras que los monocitos expresan FcγRI, FcγRII, FcγRIII y/o FcγRIV. Para evaluar la actividad ADCC de una molécula, se puede realizar un ensayo *in vitro* de CCAD, como el que se describe en las patentes de Estados Unidos números 5.500.362 o 5.821.337. Las células efectoras útiles para tales ensayos incluyen células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y células asesinas naturales (NK). Alternativamente, o adicionalmente, la actividad de ADCC de las moléculas de interés puede evaluarse *in vivo*, por ejemplo, en un modelo animal.

60 El término "anticuerpo inductor de ADCC" se refiere a un anticuerpo que demuestra ADCC según se mide mediante ensayos conocidos por los expertos en la técnica. Dicha actividad se caracteriza típicamente por la unión de la región Fc con varios FcR. Sin estar limitados por ningún mecanismo particular, los expertos en la técnica reconocerán que la capacidad de un anticuerpo para demostrar ADCC puede ser, por ejemplo, en virtud de su subclase (como IgG1 o IgG3), por mutaciones introducidas en la región Fc, o en virtud de modificaciones a los patrones de carbohidratos en la región Fc del anticuerpo. Dichas modificaciones se describen, por ejemplo, en la publicación de la patente de Estados Unidos N° 2007-0092521.

65

El anticuerpo al que se hace referencia en este documento como "rituximab" será reconocido fácilmente por los expertos en la técnica, y se vende con los nombres comerciales Rituxan® y MabThera®. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico modificado genéticamente dirigido contra el antígeno humano CD20. Este anticuerpo quimérico contiene un dominio constante de IgG1 humana y se identifica con el nombre "C2B8" en la patente de Estados Unidos No. 5.736.137 (Andersen, K. C., et al.) publicada el 17 de abril de 1998. Rituximab está aprobado para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B, positivo para CD20, recidivantes o refractarios de grado bajo o folicular. Los estudios de mecanismos de acción *in vitro* han demostrado que el rituximab muestra citotoxicidad dependiente del complemento humano (CDC), así como una actividad significativa en ensayos que miden la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).

Como se usa en este documento, "sustancialmente pura" significa que una especie objetivo es la especie predominante presente (es decir, en base molar es más abundante que cualquier otra especie individual en la composición), y preferiblemente una fracción sustancialmente purificada es una composición en donde la especie objetivo (por ejemplo, un anticuerpo anti-4-1BB) comprende al menos aproximadamente el 50 por ciento (en una base molar) de todas las especies macromoleculares presentes. En general, una composición sustancialmente pura comprenderá más de aproximadamente el 80 por ciento de todas las especies macromoleculares presentes en la composición, más preferiblemente más de aproximadamente el 85%, 90%, 95% y 99%. Más preferiblemente, la especie objetivo se purifica hasta homogeneidad esencial (las especies contaminantes no pueden detectarse en la composición mediante procedimientos de detección convencionales), en la que la composición consiste esencialmente en una sola especie macromolecular.

Como se usa en este documento, "tratar" significa reducir la frecuencia con la que los síntomas de una enfermedad (es decir, el crecimiento del tumor y/o la metástasis, u otro efecto mediado por los números y/o la actividad de las células inmunes, y similares) son experimentados por un paciente. El término incluye la administración de los compuestos o agentes de la presente invención para prevenir o retrasar la aparición de los síntomas, las complicaciones o los indicios bioquímicos de una enfermedad (por ejemplo, la elevación del nivel de PSA), aliviar los síntomas o detener o inhibir el desarrollo adicional de la enfermedad, afección o trastorno. El tratamiento puede ser profiláctico (para prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad, o para prevenir la manifestación de los síntomas clínicos o subclínicos de la misma) o supresión terapéutica o alivio de los síntomas después de la manifestación de la enfermedad.

La "terapia de combinación" abarca la administración de un anticuerpo inductor de ADCC y un anticuerpo 4-1BB como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar un efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, entre otros, la acción conjunta farmacocinética o farmacodinámica resultante de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación normalmente se lleva a cabo durante un período de tiempo definido (generalmente minutos, horas, días o semanas, dependiendo de la combinación seleccionada). La "terapia de combinación" generalmente no pretende abarcar la administración de dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separados que resulten de manera incidental y arbitraria en las combinaciones de la presente invención. La "terapia de combinación" abarca la administración de estos agentes terapéuticos de una manera secuencial, es decir, en la que cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de manera sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea se puede lograr, por ejemplo, administrando al sujeto una cápsula única que tiene una proporción fija de cada agente terapéutico o en múltiples cápsulas individuales para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede efectuarse por cualquier vía apropiada que incluya, entre otras, las vías orales, las vías intravenosas, las vías intramusculares y la absorción directa a través de los tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma ruta o por rutas diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse por inyección intravenosa, mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse por vía oral. Alternativamente, por ejemplo, ambos agentes terapéuticos pueden administrarse por vía oral o ambos agentes terapéuticos pueden administrarse por inyección intravenosa. La secuencia en la que se administran los agentes terapéuticos no es estrictamente crítica. La "terapia de combinación" también puede abarcar la administración de los agentes terapéuticos como se describió anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos (tales como, entre otros, un segundo y diferente agente antineoplásico) y terapias no farmacológicas (tales como, pero no limitado a, cirugía o radioterapia). Cuando la terapia de combinación comprende además radioterapia, la radioterapia puede llevarse a cabo en cualquier momento adecuado siempre que se logre un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y la radioterapia. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso todavía se logra cuando la radioterapia se elimina temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás por días o incluso semanas.

#### Descripción

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a nuevos usos terapéuticos y procedimientos médicos que comprenden la administración conjunta de una combinación de un anticuerpo anti-4-1BB y un anticuerpo inductor de ADCC (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20 tal como rituximab) para el tratamiento de

cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento. En una realización, el procedimiento comprende administrar un anticuerpo anti-4-1BB (por ejemplo, MOR-7480.1) en combinación con un anticuerpo anti-CD20 (por ejemplo, rituximab).

5 I. Anticuerpos Anti-4-1BB

El anticuerpo anti-4-1BB preferido es un anticuerpo (por ejemplo, MOR-7480.1, MOR-7480, MOR-7480.2) que se une específicamente al 4-1BB humano y comprende:

- 10 (a) una H-CDR1 como se expone en la SEQ ID NO: 29;  
 (b) una H-CDR2 como se expone en la SEQ ID NO: 30;  
 (c) una H-CDR3 como se expone en la SEQ ID NO: 31;  
 (d) una L-CDR1 como se expone en la SEQ ID NO: 34;  
 15 (e) una L-CDR2 como se expone en la SEQ ID NO: 35; y  
 (f) una L-CDR3 como se expone en la SEQ ID NO: 36.

Otros anticuerpos de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, MOR-6032, MOR-7361, MOR-7483, MOR-7483.1 y MOR-7483.2. Estos anticuerpos anti-4-1BB se describen en la Tabla 1 y la Tabla 2 a continuación.

20 Tabla: 1. Índice de las SEQ ID NO para ejemplos de anticuerpos 4-1BB

Anticuerpo	Cadena	Longitud completa		Región Variable	
		Aminoácido	Nucleótido	Aminoácido	Nucleótido
		SEQ ID NO	SEQ ID NO	SEQ ID NO	SEQ ID NO
MOR-6032	Pesada	5	13	4	11
	Ligera	10	14	9	12
MOR-7361	Pesada	19	27	18	25
	Ligera	24	28	23	26
MOR-7480	Pesada	33	41	32	39
	Ligera	38	42	37	40
MOR-7480.1	Pesada	44	49	43	47
	Ligera	46	50	45	48
MOR-7480.2	Pesada	44	49	43	47
	Ligera	52	54	51	53
MOR-7483	Pesada	33	41	32	39
	Ligera	57	59	56	58
MOR-7483.1	Pesada	44	49	43	47
	Ligera	61	63	60	62
MOR-7483.2	Pesada	44	49	43	47
	Ligera	65	67	64	66

Tabla 2: Secuencia de aminoácidos de las CDR para ejemplos de anticuerpos 4-1BB

Anticuerpo	CDR	Secuencia	SEQ ID NO
MOR-6032	H-CDR1	NSYAIS	1
	H-CDR2	GIIPGFGTANYAQKFQG	2
	H-CDR3	RKNEEDGGFDH	3
	L-CDR1	SGDNLGDYYAS	6
	L-CDR2	DDSNRPS	7
	L-CDR3	QTWDGTLHFV	8
MOR-7361	H-CDR1	SDYYMH	15
	H-CDR2	VISGSGSNTYYADSVKG	16
	H-CDR3	RLYAQFEGDF	17
	L-CDR1	SGDNIGSKYVS	20
	L-CDR2	SDSERPS	21
	L-CDR3	QSWDGS-ISRIV	22
MOR-7480; MOR-7480.1; MOR-7480.2	H-CDR1	STYWIS	29
	H-CDR2	KIYPGDSYTNYSYSPFQG	30
	H-CDR3	RGYGIFDY	31
	L-CDR1	SGDNIGDQYAH	34
	L-CDR2	QDKNRPS	35
	L-CDR3	ATYTGFGSLAV	36
MOR-7483; MOR-7483.1; MOR-7483.2	H-CDR1	STYWIS	29
	H-CDR2	KIYPGDSYTNYSYSPFQG	30
	H-CDR3	RGYGIFDY	31
	L-CDR1	SGDNIGDQYAH	34
Anticuerpo	CDR	Secuencia	SEQ ID NO
MOR-7483; MOR-7483.1; MOR-7483.2	L-CDR2	QDKNRPS	35
	L-CDR3	STYTFVGFTTV	55

Las secuencias de aminoácidos y ácidos nucleicos de MOR-6032, MOR-7361, MOR-7480, MOR-7480.1, MOR-7480.2, MOR-7483, MOR-7483.1 y MOR-7483.2 se presentan en el presente documento. Brevemente, los anticuerpos anti-4-1BB incluyen anticuerpos que tienen secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera de un anticuerpo tal como, por ejemplo, MOR-6032, MOR-7361, MOR-7480, MOR-7480.1, MOR-7480.2, MOR-7483, MOR-7483.1 y MOR-7483.2. Las realizaciones descritas en el presente documento también se refieren a anticuerpos que tienen las secuencias de aminoácidos de las CDR de las cadenas pesada y ligera de estos anticuerpos. Otras realizaciones se refieren a anticuerpos anti-4-1BB que tienen las regiones variables de las cadenas pesada y ligera de esos anticuerpos. En otra realización de la invención, el anticuerpo se selecciona de un anticuerpo que tiene la región variable de longitud completa, CDR, secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo MOR-7480.1, MOR-7480 o MOR-7480.2. Otros anticuerpos de la divulgación tienen la región variable de longitud completa, o CDR las cadenas pesada y ligera de los anticuerpos MOR-6032, MOR-7361, MOR-7483, MOR-7483.1 y MOR-7483.2. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-4-1BB puede comprender una

o más de las secuencias descritas anteriormente con una o más sustituciones conservadoras. En otra descripción, el anticuerpo anti-4-1BB puede ser un anticuerpo que compite de forma cruzada con MOR-6032, MOR-7361, MOR-7480, MOR-7480.1, MOR-7480.2, MOR-7483, MOR-7483.1, o MOR-7483.2.

5 En otra realización, los procedimientos descritos en el presente documento se practican usando un anticuerpo anti-4-1BB que comprende una cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos de H-CDR1, H-CDR2 y H-CDR3, y una cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3, del anticuerpo MOR-7480.1, MOR-7480 o MOR-7480.2, o, como parte de la descripción, un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en MOR-6032, MOR-7361, MOR-7483, MOR-7483.1 o MOR-7483.2, o secuencias que tienen cambios de dichas secuencias CDR seleccionadas del grupo que consiste en cambios conservadores, en los que los cambios conservadores se seleccionan del grupo que consiste en el reemplazo de residuos no polares por otros residuos no polares, reemplazo de residuos cargados polares por otros residuos no cargados polares, reemplazo de residuos cargados polares por otros residuos cargados polares, y la sustitución de residuos estructuralmente similares; las sustituciones no conservadoras, en las que las sustituciones no conservadoras se seleccionan del grupo que consiste en la sustitución del residuo cargado polar por los residuos polares no cargados y la sustitución de los residuos no polares por los residuos polares, adiciones y eliminaciones.

20 En una realización adicional, el anticuerpo anti-4-1BB contiene menos de 10, 7, 5 o 3 cambios de aminoácidos de la secuencia de la línea germinal en las regiones marco o CDR. En otra realización, el anticuerpo contiene menos de 5 cambios de aminoácidos en las regiones marco y menos de 10 cambios en las regiones CDR. En una realización preferida, el anticuerpo contiene menos de 3 cambios de aminoácidos en las regiones marco y menos de 7 cambios en las regiones CDR. En una realización preferida, los cambios en las regiones marco son conservadoras y los de las regiones CDR son mutaciones somáticas.

25 En otra realización, el anticuerpo anti-4-1BB tiene al menos 80%, más preferiblemente, al menos 85%, aún más preferiblemente, al menos el 90%, aún más preferiblemente, al menos el 95%, más preferiblemente, en al menos el 99%, de identidad de secuencia sobre las secuencias CDR-1, CDR-2 y CDR-3 de cadenas pesada y ligera con las secuencias de CDR de MOR-7480.1, MOR-7480 o MOR-7480.2, o como parte de la descripción, MOR-6032, MOR-7361, MOR-7483, MOR-7483.1 o MOR-7483.2. Aún más preferiblemente, el anticuerpo comparte una identidad de secuencia del 100% sobre las secuencias CDR-1, CDR-2 y CDR-3 de cadena ligera y pesada con las secuencias de CDR de MOR-7480.1, MOR-7480 o MOR-7480.2, o como parte de la descripción MOR-6032, MOR-7361, MOR-7483, MOR-7483.1 o MOR-7483.2.

35 En otra realización más, el anticuerpo anti-4-1BB tiene al menos el 80%, más preferiblemente, al menos el 85%, incluso más preferiblemente, al menos el 90%, aún más preferiblemente, al menos el 95%, más preferiblemente, al menos el 99%, de identidad de secuencia sobre las secuencias de la región variable de la cadena pesada y ligera con las secuencias de la región variable de MOR-7480.1, MOR-7480, MOR-7480.2, o como parte de la divulgación MOR-6032, MOR-7361, MOR-7483, MOR-7483.1, o MOR-7483.2. Aún más preferiblemente, el anticuerpo comparte una identidad de secuencia del 100% sobre las secuencias de la región variable de cadena pesada y ligera con las secuencias de la región variable de MOR-7480.1, o como parte de la divulgación MOR-6032, MOR-7361, MOR-7480, MOR-7480.2, MOR-7483, MOR-7483.1 o MOR-7483.2.

## II. Anticuerpos que inducen ADCC

45 Las realizaciones descritas en el presente documento abarcan el uso de cualquier anticuerpo que induce ADCC. Los anticuerpos preferidos que inducen ADCC incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos anti-CD20 (tales como rituximab). Sin embargo, el experto en la materia apreciaría que en la descripción de este documento se podrían usar una variedad de anticuerpos que inducen ADCC. Por ejemplo, los anticuerpos adecuados se pueden modificar para tener una mayor actividad inductora de ADCC (véase, por ejemplo, Lazar et al., PNAS 2006; 103; 4005-4010; Bowles et al., Blood 2006; 108: 2648-2654; Shields et al., JBC 2002; 277: 26733-26740; Suzuki et al., Clin Cancer Res 2007; 13 (6); y Satoh et al., Expert Opin. Biol. Ther. 2006; 6 (11): 1161- 1173). Por lo tanto, por ejemplo, los anticuerpos anti-CD20, como el rituximab, se podrían modificar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para producir anticuerpos de ADCC adecuados para uso en las realizaciones descritas en el presente documento. De manera similar, los anticuerpos anti-P-cadherina, tales como g-194-g09 (descrito en este documento), podrían modificarse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para producir anticuerpos de ADCC adecuados para su uso en la divulgación en este documento.

60 La descripción en el presente documento también se refiere a anticuerpos que tienen las secuencias de aminoácidos de las CDR de las cadenas pesada y ligera de rituximab y g-194-g09. En otras realizaciones, el anticuerpo inductor de ADCC se selecciona de un anticuerpo que tiene la longitud completa, región variable, o CDR, secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera de rituximab.

65 Aunque los anticuerpos anti-4-1BB y los anticuerpos inductores de ADCC discutidos en el presente documento se pueden preferir, el experto en la materia, basándose en la descripción proporcionada en el presente documento, apreciaría que las realizaciones abarcan una amplia variedad de anticuerpos anti-4-1BB y anticuerpos inductores de ADCC y no se limita a los anticuerpos particulares descritos en este documento. Más particularmente, aunque

típicamente se prefieren los anticuerpos humanos, las realizaciones no se limitan de ninguna manera a los anticuerpos humanos; más bien, las realizaciones abarcan anticuerpos útiles independientemente del origen de la especie e incluyen, entre otros, anticuerpos quiméricos humanizados y/o primatizados. Las realizaciones incluyen anticuerpos anti-4-1BB y anticuerpos inductores de ADCC producidos por cualquier procedimiento, incluyendo, pero no limitado a, un procedimiento conocido en la técnica (por ejemplo, cribado de bibliotecas de presentación en fagos, y similares) o que se desarrollarán en el futuro para producir un anticuerpo anti-4-1BB de la invención.

Las presentes realizaciones abarcan anticuerpos humanos producidos usando un mamífero transgénico no humano, es decir, XenoMouse<sup>MR</sup> (Abgenix, Inc., Fremont, CA) como se describe en el documento U.S. 6.682.736, de Hanson et al.

Otro sistema de ratón transgénico para la producción de anticuerpos "humanos" se conoce como "HuMAb-Mouse<sup>MR</sup>" (Medarex, Princeton, NJ), que contiene miniloci del gen de inmunoglobulina humana que codifica secuencias de inmunoglobulina humana de cadena pesada no reorganizada (mu y gamma) y de cadena ligera kappa, junto con mutaciones dirigidas que inactivan los loci endógenos de cadena mu y kappa (Lonberg et al. Nature 368: 856-859 (1994), y la patente de Estados Unidos Nº 5.770.429).

Sin embargo, las realizaciones abarcan anticuerpos producidos usando cualquier mamífero transgénico tal como, pero no limitado a, el Kirin TC Mouse<sup>MR</sup> (Kirin Beer Kabushiki Kaisha, Tokio, Japón) como se describe en, por ejemplo, Tomizuka et al., Proc Natl. Acad Sci USA 97: 722 (2000); Kuroiwa et al., Nature Biotechnol 18: 1086 (2000); Publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos Nº 2004/0120948, de Mikayama et al. ; y el HuMAb-Mouse<sup>MR</sup> (Medarex, Princeton, NJ) y XenoMouse<sup>MR</sup> (Abgenix, Inc., Fremont, CA), citados más arriba. Por lo tanto, la invención abarca el uso de un anticuerpo producido utilizando cualquier animal transgénico u otro animal no humano.

En otra realización, los anticuerpos empleados en los procedimientos descritos en el presente documento no son completamente humanos, sino "humanizados". En particular, los anticuerpos murinos o anticuerpos de otras especies pueden ser "humanizados" o "primatizados" usando técnicas bien conocidas en el arte. Véase, por ejemplo, Winter y Harris Immunol. Today 14: 43-46 (1993), Wright et al. Crit. Reviews in Immunol. 12: 125-168 (1992), y la patente de Estados Unidos No. 4.816.567, de Cabilly et al., y Mage y Lamoyi en Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications páginas 79-97, Marcel Dekker, Inc., New York, NY (1987).

Como se apreciará con base en la descripción proporcionada en este documento, los anticuerpos para su uso en este documento se pueden obtener de un mamífero transgénico no humano, y de hibridomas derivados de los mismos, pero también pueden expresarse en líneas celulares distintas de los hibridomas.

Las líneas celulares de mamífero disponibles como huéspedes para la expresión son bien conocidas en la técnica e incluyen muchas líneas celulares inmortalizadas disponibles a través de la American Type Culture Collection (ATCC), que incluyen, entre otras, células de ovario de hámster chino (CHO), NSO (también denominadas NS0), células HeLa, células de riñón de hámster bebé (BHK), células de riñón de mono (COS) y células de carcinoma hepatocelular humano (por ejemplo, Hep G2). También pueden emplearse células procariotas y eucariotas no mamíferas, que incluyen células bacterianas, de levadura, de insectos y de plantas.

Se pueden usar diversos sistemas de expresión bien conocidos en la técnica, tales como, pero no limitados a, los descritos en, por ejemplo, Sambrook and Russell, Molecular Cloning, A Laboratory Approach, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY (2001), y Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (2002). Estos sistemas de expresión incluyen sistemas basados en la dihidrofolato reductasa (DHFR), entre muchos otros. El sistema de expresión de la glutamina sintetasa se discute en su totalidad o en parte en relación con las patentes europeas números EP 216 846, EP 256 055 y EP 323 997 y la solicitud de patente europea 89303964. En una realización, el anticuerpo usado se fabrica en células NS0 utilizando un sistema de glutamina sintetasa (GS-NS0). En otra realización, el anticuerpo se fabrica en células CHO usando un sistema DHFR. Ambos sistemas son bien conocidos en la técnica y se describen, entre otros, en Barnes et al. Biotech & Bioengineering 73: 261-270 (2001), y las referencias citadas en el mismo.

La mutagénesis dirigida al sitio del dominio CH2 del anticuerpo para eliminar la glicosilación puede ser preferida para prevenir cambios en la inmunogenicidad, farmacocinética y/o funciones efectoras resultantes de la glicosilación no humana. Además, el anticuerpo puede desglucosilarse mediante procedimientos enzimáticos (véase, por ejemplo, Thotakura et al. Meth. Enzymol. 138: 350 (1987)) y/o químicos (véase, por ejemplo, Hakimuddin et al., Arch. Biochem. Biophys. 259: 52 (1987)).

Además, las realizaciones abarcan el uso de un anticuerpo que comprende un patrón de glicosilación alterado. El experto en la materia apreciaría, basándose en la descripción proporcionada en el presente documento, que un anticuerpo puede modificarse para comprender sitios de glicosilación adicionales, menos, o diferentes en comparación con el anticuerpo que se produce de forma natural. Tales modificaciones se describen, por ejemplo, en las publicaciones de las solicitudes de patente de Estados Unidos Números 2003/0207336 y 2003/0157108, y en las publicaciones internacionales de patente números WO 01/81405 y 00/24893.

Además, algunas realizaciones comprenden el uso de uno o más anticuerpos independientemente de la glicofoma, si existe, presente en el anticuerpo. Además, los procedimientos para remodelar ampliamente la glicofoma presente en una glicoproteína son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, los descritos en las publicaciones internacionales de patente números WO 03/031464, WO 98/58964 y WO 99/22764, y las publicaciones de las solicitudes de patente de Estados Unidos Nos. 2004/0063911, 2004/0132640, 2004/0142856, 2004/0072290, y la patente de Estados Unidos N° 6.602.684 de Umaña et al.

Además, las realizaciones abarcan el uso de un anticuerpo con cualquier modificación covalente y no covalente conocida en la técnica, que incluye, pero no se limita a, unir el polipéptido a uno de una variedad de polímeros no proteicos, por ejemplo, polietilenglicol, polipropilenglicol o polioxialquilenos en la forma expuesta en, por ejemplo, las publicaciones de solicitud de patente de EE. UU. números 2003/0207346 y 2004/0132640, y las patentes de Estados Unidos Números 4.640.835; 4.496.689; 4.301.144; 4.670.417; 4.791.192; 4.179.337.

Adicionalmente, las realizaciones abarcan el uso de un anticuerpo, o una porción de unión a antígeno del mismo, una proteína quimérica que comprende, por ejemplo, un polipéptido de albúmina de suero humano, o un fragmento del mismo. Si la proteína quimérica se produce utilizando procedimientos recombinantes, por ejemplo, mediante la clonación de un ácido nucleico quimérico que codifica la proteína quimérica, o mediante un enlace químico de las dos porciones de péptidos, el experto en la materia entenderá una vez armado con las enseñanzas proporcionadas en el presente documento que tales proteínas quiméricas son bien conocidas en la técnica y pueden conferir propiedades biológicas deseables tales como, pero no limitadas a, mayor estabilidad y semivida en suero para el anticuerpo de la invención y, por lo tanto, tales moléculas se incluyen en el presente documento.

Los anticuerpos que se generan para uso en la invención no necesitan poseer inicialmente un isotipo particular deseado. Más bien, el anticuerpo que se genera puede poseer cualquier isotipo y se puede cambiar de isotipo posteriormente utilizando técnicas convencionales. Estas incluyen técnicas de recombinación directa (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos No. 4.816.397) y técnicas de fusión célula-célula (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 5.916.771).

La función efectora de los anticuerpos de la invención se puede cambiar mediante el cambio de isotipo a un IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE o IgM para diversos usos terapéuticos. Además, la dependencia del complemento para la destrucción celular se puede evitar mediante el uso de biespecíficos, inmunotoxinas o radiomarcadores, por ejemplo.

Preferiblemente, el anticuerpo anti-4-1BB es MOR-7480.1 y el anticuerpo inductor de ADCC es rituximab.

### III. Terapia de combinación con anticuerpos anti-4-1BB y anticuerpos capaces de inducir ADCC

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a una terapia de combinación que comprende la administración conjunta de un anticuerpo anti-4-1BB (por ejemplo, MOR-7480.1, MOR-7480 o MOR-7480.2, o como parte de la divulgación MOR-6032, MOR-7361, MOR-7483, MOR-7483.1, o MOR-7483.2) y al menos un anticuerpo inductor de ADCC (por ejemplo, un anti-CD20 tal como rituximab).

En una realización, una combinación de un anticuerpo anti-4-1BB (por ejemplo, MOR-7480.1) y un anticuerpo inductor de ADCC se administra conjuntamente a un paciente para tratar el cáncer. La combinación puede ser útil para el tratamiento de, entre otras cosas, el crecimiento celular anormal, por ejemplo, neoplasias malignas hematológicas, neoplasias malignas de células B, linfoma no Hodgkin, linfoma no Hodgkin positivo para CD20, mesotelioma, hepatobiliar (conducto hepático y biliar), un tumor primario o secundario del CNS, un tumor cerebral primario o secundario, cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer testicular, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (CNS), linfoma primario del CNS, linfoma no Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, cáncer adrenocortical, cáncer de vesícula biliar, mieloma múltiple, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

En algunas realizaciones, una combinación de un anticuerpo anti-4-1BB (por ejemplo, MOR-7480.1) y rituximab se administra conjuntamente a un paciente para tratar tumores malignos hematológicos, tumores malignos de células B, linfoma no Hodgkin o linfoma no Hodgkin positivo para CD20.

En alguna descripción, una combinación de un anticuerpo anti-4-1BB (por ejemplo, MOR-7480.1) y un anticuerpo anti-P-cadherina se administra conjuntamente a un paciente para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo) .

5 Además, la invención abarca el uso de un anticuerpo anti-4-1BB en combinación con un anticuerpo anti-CD20 tal como rituximab como un neoadyuvante, adyuvante, tratamiento de primera línea, terapia de segunda línea y/o tercera línea para el cáncer. (por ejemplo, terapia adyuvante para el cáncer de mama, terapia de primera línea para el cáncer de pulmón metastásico, terapia de tercera línea para los tumores de células germinales y similares).

10 En una realización, la combinación de la invención se administra en combinación adicional con una terapia de cuidado estándar para uno de los cánceres descritos anteriormente. En otra realización, la combinación se administra a un paciente que ha fallado la terapia estándar de cuidado.

15 El experto en la materia apreciaría, una vez proporcionadas las enseñanzas descritas en el presente documento, que los procedimientos descritos en el presente documento se pueden usar con, o secuencialmente (antes o después) con cirugía, radioterapia, o ambos, para tratar el cáncer. Es decir, varios tratamientos pueden combinarse con la terapia de combinación de anticuerpos, como entendería un experto en la técnica una vez armado con las enseñanzas proporcionadas en este documento.

20 En otra realización, un anticuerpo anti-4-1BB en combinación con al menos un anticuerpo inductor de ADCC (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20 como el rituximab) se administra conjuntamente para mejorar, prolongar, o ambos, una respuesta inmune a un tumor. Esto se debe a que puede haber una interacción entre el efecto antitumoral del anticuerpo anti-4-1BB y el anticuerpo inductor de ADCC que conduce a un efecto antitumoral más efectivo que cualquiera de los anticuerpos solos. Por lo tanto, sin desear estar ligado a ninguna teoría particular, la combinación  
25 del anticuerpo anti-4-1BB y el anticuerpo inductor de ADCC puede inducir una respuesta inmunológica más robusta dentro del tumor de lo esperado. Por lo tanto, la combinación del anticuerpo anti-4-1BB y el anticuerpo inductor de ADCC puede proporcionar un posible efecto aditivo o sinérgico, proporcionando así un importante tratamiento terapéutico novedoso para el cáncer.

30 En ciertas realizaciones, el anticuerpo inductor de ADCC (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20 tal como rituximab) puede potenciar los efectos del anticuerpo anti-4-1BB de una manera aditiva. En una realización preferida, el anticuerpo inductor de ADCC (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20 tal como rituximab) potencia los efectos del anticuerpo anti-4-1BB de una manera sinérgica. En otra realización, el anticuerpo anti-4-1BB potencia el efecto de un anticuerpo inductor de ADCC de una manera aditiva. Preferiblemente, los efectos se potencian de manera  
35 sinérgica. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la invención abarca procedimientos de tratamiento o prevención de enfermedades que proporcionan mejores perfiles terapéuticos que la administración del anticuerpo inductor de ADCC (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20 como rituximab) solo y/o anticuerpo anti-4-1BB solo.

40 Las presentes realizaciones abarcan terapias de combinación que tienen potencia aditiva o un efecto terapéutico aditivo, al tiempo que reducen o evitan los efectos adversos o no deseados. La invención también abarca combinaciones sinérgicas en las que la eficacia terapéutica es mayor que la aditiva, mientras que se reducen o evitan los efectos adversos o no deseados. En ciertas realizaciones, los procedimientos de la invención permiten el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos en los que el tratamiento se mejora mediante una respuesta antitumoral mejorada utilizando dosis más bajas y/o menos frecuentes de anticuerpo anti-4-1BB y/o  
45 anticuerpo inductor de ADCC para reducir la incidencia de efectos no deseados o adversos causados por la administración de anticuerpo anti-4-1BB y/o anticuerpo inductor de ADCC solo, mientras se mantiene o mejora la eficacia del tratamiento, preferiblemente aumenta el cumplimiento del paciente, mejora la terapia y/o reduce los efectos no deseados o adversos.

50 Los procedimientos y composiciones de la invención son útiles no solo en pacientes no tratados sino que también son útiles en el tratamiento de pacientes que no responden parcial o completamente al anticuerpo inductor de ADCC administrado solo o al anticuerpo anti-4-1BB administrado solo. Diversas realizaciones proporcionan procedimientos y composiciones útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos en pacientes que han demostrado ser o pueden ser refractarios o que no responden a terapias que comprenden la administración de uno o ambos  
55 anticuerpos anti-4-1BB y/o que inducen ADCC, y en el que el tratamiento se mejora por una respuesta inmune mejorada. En una realización, el procedimiento comprende combinar un anticuerpo anti-CD20 (preferiblemente, rituximab) y un anticuerpo anti-4-1BB (preferiblemente, anticuerpo MOR-7480.1).

60 Los anticuerpos pueden administrarse en dosis, composiciones, mediante regímenes de dosificación y mediante las vías de administración descritas en el presente documento. El experto en la materia apreciaría, basándose en la descripción proporcionada en el presente documento, que la dosis y el régimen de dosificación se ajustan de acuerdo con procedimientos bien conocidos en las técnicas terapéuticas. Es decir, la dosis máxima tolerable se puede establecer fácilmente, y la cantidad efectiva que proporciona un beneficio terapéutico detectable a un paciente también se puede determinar, al igual que los requisitos temporales para administrar cada agente para  
65 proporcionar un beneficio terapéutico detectable al paciente. Por consiguiente, aunque ciertos regímenes de dosis y administración se ejemplifican en el presente documento, estos ejemplos no limitan de ninguna manera la dosis y el

régimen de administración que se pueden proporcionar a un paciente al poner en práctica la presente invención. Además, un experto en la materia entendería, una vez armado con las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, que un beneficio terapéutico, tal como, entre otros, una disminución detectable en el tamaño del tumor y/o metástasis, un nivel reducido de PSA en el cáncer de próstata, y el tiempo de recurrencia, entre muchos otros parámetros, puede evaluarse mediante una amplia variedad de procedimientos conocidos en la técnica para evaluar la eficacia del tratamiento del cáncer, y estos procedimientos se incluyen en el presente documento, así como los procedimientos que se desarrollarán en el futuro.

Algunas realizaciones descritas en el presente documento se refieren a la terapia neoadyuvante, adyuvante, de primera línea y/o de segunda línea que comprende administrar una combinación de anticuerpos. Otras realizaciones abarcan el uso de la combinación a lo largo de toda la enfermedad y el tratamiento continuo. Más específicamente, los nuevos procedimientos descritos en el presente documento pueden proporcionar un beneficio terapéutico antes y después de la metástasis, así como a pacientes que se han vuelto refractarios a un agente quimioterapéutico, ya que la combinación de anticuerpos puede mejorar una respuesta inmune, incluida cualquier respuesta mediada por la terapia. Los datos divulgados en el presente documento sugieren que la inmunoterapia que comprende un anticuerpo anti-4-1BB en combinación con al menos un anticuerpo inductor de ADCC (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20 como rituximab o un anticuerpo anti-P-cadherina) puede proporcionar un beneficio terapéutico solo o combinado con al menos un agente adicional, en cualquier momento durante el tratamiento. De hecho, los datos divulgados en el presente documento sugieren además que un efecto sinérgico está mediado por la administración combinada de un anticuerpo anti-4-1BB y al menos un anticuerpo inductor de ADCC (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20 tal como el rituximab o un anticuerpo anti-P-cadherina) para el tratamiento del cáncer. Por lo tanto, las presentes realizaciones proporcionan importantes terapias novedosas para el tratamiento del cáncer, por lo que el sistema inmunitario del paciente se mejora para proporcionar un efecto antitumoral.

#### IV. Terapia adicional de combinación

Con base en la descripción proporcionada en el presente documento, que incluye el efecto aditivo o sinérgico combinado de la administración conjunta de un anticuerpo anti-4-1BB en combinación con un anticuerpo inductor de ADCC (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20 tal como rituximab), el experto en la materia apreciaría que la invención abarca numerosas terapias de combinación en las que los anticuerpos se administran al paciente en combinación con al menos otro agente terapéutico que proporciona un beneficio terapéutico. Aunque muchas de estas combinaciones serán fácilmente evidentes para un experto en la materia una vez armadas con las enseñanzas proporcionadas en este documento, varias combinaciones se discuten en este documento. Sin embargo, las realizaciones descritas en el presente documento no están limitadas de ninguna manera a estas combinaciones, que se exponen en el presente documento meramente con fines ilustrativos.

La administración conjunta de los anticuerpos con un agente terapéutico adicional abarca la administración conjunta del anticuerpo anti-4-1BB, un anticuerpo inductor de ADCC (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20 como rituximab) y uno o más tratamientos terapéuticos adicionales, y también abarca la administración conjunta de dos o más composiciones farmacéuticas separadas, una que comprende el anticuerpo anti-4-1BB y la otra u otras que comprenden el anticuerpo inductor de ADCC, y otra u otras que comprenden al menos un agente terapéutico adicional. Además, aunque la terapia de administración conjunta o combinada (conjunta) generalmente significa que los anticuerpos y los agentes terapéuticos adicionales se administran al mismo tiempo, también abarca la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Además, cuando un anticuerpo se administra por vía intravenosa y el o los agentes terapéuticos adicionales se administran por vía oral, o por inyección subcutánea o intramuscular, se entiende que la combinación se administra preferiblemente como dos, tres o más composiciones farmacéuticas separadas.

Cuando un mamífero se somete a quimioterapia adicional, los agentes quimioterapéuticos bien conocidos en la técnica se pueden usar en combinación con los procedimientos descritos en el presente documento. Además, los inhibidores del factor de crecimiento, los modificadores de la respuesta biológica, los agentes alquilantes, los antibióticos intercalantes, los alcaloides de la vinca, los inmunomoduladores, los taxanos, los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), tales como, los inhibidores de la angiogénesis, lasofixifeno, entre muchos agentes terapéuticos, algunos de los cuales se describen a continuación, pueden ser utilizados.

#### Inhibidores de la angiogénesis

Se puede usar un inhibidor de la angiogénesis en los procedimientos descritos en el presente documento. Un inhibidor de la angiogénesis incluye, pero no se limita a, bevacizumab (AVASTIN; Genentech), un anticuerpo humanizado contra VEGF. Puede usarse en combinación con 5FU y está indicado como tratamiento de primera línea para pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. Los agentes que atacan directamente los factores angiogénicos o sus receptores ofrecen la posibilidad de una mayor actividad en las neoplasias hematológicas competentes del receptor al interrumpir la señalización del receptor autocrino. Bevacizumab produce una neutralización sostenida del VEGF circulante y puede ser útil para el tratamiento del síndrome mielodisplásico (MDS), el linfoma, la leucemia mieloide aguda (AML) y los tumores sólidos. Los inhibidores de la molécula pequeña RTKI de la señalización del receptor angiogénico (por ejemplo, indolinona) están incluidos en las realizaciones

5 descritas en este documento. El primer antagonista del receptor que ingresa a las pruebas clínicas en tumores malignos hematológicos es SU5416 (Sugen), que afecta la autofosforilación inducida por ligando de los receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 y c-Kit. SU5416 inhibe la respuesta clonogénica inducida por VEGF en líneas celulares de leucemia y promueve la apoptosis en mieloblastos de pacientes con AML. Se están evaluando otros RTKI, incluidos  
 10 PTK787/ZK222584 (Novartis) y AG-13736 (Agouron/Pfizer) para tratar la AML y otras neoplasias malignas hematológicas competentes para el receptor. Las realizaciones descritas en el presente documento también incluyen el tratamiento del cáncer, por ejemplo, linfomas, carcinomas de colon, carcinoma renal, tumores del estroma gastrointestinal y similares, utilizando una combinación de un anticuerpo anti-4-1BB, al menos un anticuerpo inductor de ADCC (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20 como rituximab), y al menos un inhibidor de la angiogénesis  
 15 adicional, por ejemplo, AG-13736, AG-26.798, y similares, así como otros inhibidores de la angiogénesis que son bien conocidos en la técnica o desarrollados a futuro.

15 Así, los agentes antiangiogénicos, como los inhibidores de la MMP-2 (metaloproteinasa 2 de matriz), los inhibidores de la MMP-9 (metaloproteinasa 9 de matriz) y los inhibidores de la COX-II (ciclooxigenasa II), se pueden usar en los procedimientos descritos en este documento. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX<sup>MR</sup> (celecoxib), valdecoxib, rofecoxib, parecoxib, deracoxib, SD-8381, ABT-963, etoricoxib, lumiracoxib, BMS-347070, NS-398, RS 57067, meloxicam. Los ejemplos de inhibidores de la metaloproteinasa de matriz útiles se describen en las publicaciones internacionales de patente números WO 96/33172; WO 96/27583; WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO  
 20 99/29667, las solicitudes de patente europea Nos. 780386 (publicada el 25 de junio de 1997), 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), 606046 (publicada el 13 de julio de 1994), 931788 (publicada el 28 de julio de 1999), 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), solicitud internacional PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), la solicitud de patente de Gran Bretaña No. 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), solicitud provisional de patente de los Estados Unidos No. 60/148,464 (presentada 12 de agosto de 1999), y las patentes de Estados Unidos Nos. 5.863.949 y 5.861.510.

25 Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Más preferidos son aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 en relación con las otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

30 Inhibidores de la transducción de señal.

35 Los tratamientos descritos en el presente documento también se pueden usar con otros inhibidores de la transducción de señal, tales como los agentes que pueden inhibir las respuestas de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), tal como los anticuerpos de EGFR, los anticuerpos de EGF y las moléculas que son inhibidoras de EGFR; Inhibidores de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), tal como los receptores de VEGF y las moléculas que pueden inhibir VEGF; e inhibidores del receptor erbB2, tal como moléculas orgánicas o anticuerpos que se unen al receptor erbB2, por ejemplo, HERCEPTIN (Genentech, Inc., San Francisco, CA).

40 Los inhibidores de EGFR se describen, por ejemplo, en las publicaciones internacionales de patente Nos WO 95/19970, WO 98/14451, WO 98/02434 y en la patente de Estados Unidos No. 5.747.498, y tales sustancias pueden usarse en la presente invención como se describe en el presente documento. Los agentes inhibidores de EGFR incluyen, pero no se limitan a, los anticuerpos monoclonales C225 (ERBITUX), 22Mab anti-EGFR (ImClone Systems Inc., Nueva York, NY) y ABX-EGF (panitumumab, Abgenix Inc., Fremont, CA), los compuestos ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex, Inc., Annandale, NJ) y OLX-103 (Merck & Co., Whitehouse Station, NJ), VRCTC-310 (Ventech Research) y toxina de fusión EGF (Seragen Inc., Hopkinton, MA). Estos y otros agentes inhibidores de EGFR pueden usarse en las presentes realizaciones.

50 Los compuestos dirigidos a la inhibición de la tirosina quinasa (TK) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) representan una clase relativamente nueva de fármacos antineoplásicos que son útiles en el procedimiento de la presente invención. Muchos cánceres humanos expresan miembros de la familia EGFR en la superficie celular. Cuando un ligando se une al EGFR, desencadena una cascada de reacciones celulares que resultan en un aumento de la división celular e influyen en otros aspectos del desarrollo y la progresión del cáncer, incluida la angiogénesis, la diseminación metastásica y la inhibición de la apoptosis. Los inhibidores de EGFR-TK pueden dirigirse selectivamente a uno de los miembros de la familia EGFR (EGFR (también conocido como HER1 o ErbB-1), HER2/neu (también conocido como ErbB-2), HER3 (también conocido como ErbB-3), o HER4 (también conocido como ErbB-4)), o puede apuntar a dos o más de ellos. Los inhibidores de EGFR-TK adecuados para uso en la presente invención incluyen gefitinib (IRESSA), erlotinib (TARCEVA), CI-1033 (Pfizer), GW2016 (GlaxoSmithKline), EKB-569 (Wyeth), PKI-166 (Novartis), CP-724,714 (Pfizer), y BIBX-1382 (Boehringer-Ingelheim). Se describen inhibidores adicionales de EGFR-TK en la solicitud de patente de Estados Unidos número 09/883.752, presentada el  
 55 18 de junio de 2001. Los inhibidores de VEGF, por ejemplo SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc., San Francisco, CA), también pueden emplearse en combinación con los procedimientos descritos en el presente documento. Los inhibidores de VEGF se describen, por ejemplo, en la solicitud internacional de patente No PCT/IB99/00797 (presentada el 3 de mayo de 1999), las publicaciones internacionales de patente Nos. WO 99/24440; WO 95/21613; WO 99/61422; WO 98/50356; WO 99/10349; WO 97/32856; WO 97/22596; WO 98/54093; WO 98/02438; WO  
 60

99/16755; WO 98/02437; las patentes de Estados Unidos Nos. 5.834.504; 5.883.113; 5.886.020; y 5.792.783. Otros ejemplos de algunos inhibidores específicos de VEGF útiles en la presente invención son IM862 (Cytran Inc., Kirkland, WA); anticuerpo Imclone IMC-1C11, anticuerpo monoclonal anti-VEGF de Genentech, Inc., San Francisco, CA; y angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, CO) y Chiron (Emeryville, CA).

Los inhibidores del receptor ErbB2, como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc) y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc., Woodlands, TX) y 2B-1 (Chiron), pueden combinarse además con los procedimientos aquí descritos, por ejemplo, los indicados en las publicaciones internacionales de patentes Nos. WO 98/02434; WO 99/35146; WO 99/35132; WO 98/02437; WO 97/13760; WO 95/19970; las patentes de Estados Unidos Nos. 5.587.458 y 5.877.305. Los inhibidores del receptor ErbB2 útiles en las presentes realizaciones también se describen en el documento EP1029853 (publicado el 23 de agosto de 2000) y en la publicación internacional de patente No. WO 00/44728 (publicada el 3 de agosto de 2000). Los compuestos y la sustancia inhibidores del receptor erbB2 descritos en las solicitudes PCT mencionadas anteriormente, las patentes de Estados Unidos, y las solicitudes provisionales de los Estados Unidos, Así como otros compuestos y sustancias que inhiben el receptor erbB2, se pueden usar con los anticuerpos de acuerdo con las presentes realizaciones.

Los tratamientos descritos en el presente documento también se pueden usar con otros agentes útiles para tratar el crecimiento celular anormal o el cáncer, que incluyen, entre otros, otros agentes capaces de mejorar las respuestas inmunitarias antitumorales; y agentes antiproliferativos tales como inhibidores de la proteína farnesil transferasa (por ejemplo, BMS 214662), e inhibidores de  $\alpha\beta 3$ , tales como el anticuerpo VITAXIN de  $\alpha\beta 3$ , inhibidores de  $\alpha\beta 5$ , inhibidores de p53 y similares.

Cuando los anticuerpos de los procedimientos descritos en el presente documento se administran en combinación con otro agente inmunomodulador, el agente inmunomodulador puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en un activador de células dendríticas como el ligando CD40 y los anticuerpos agonistas anti-CD40, así como potenciadores de la presentación de antígenos, potenciadores del tropismo de células T, inhibidores de factores inmunosupresores relacionados con tumores, tales como TGF- $\beta$  (factor beta de crecimiento transformante) e IL-10. Los anticuerpos agonistas anti-CD40 preferidos abarcan los anticuerpos descritos en la solicitud internacional de patente No. PCT/US02/36107, presentada el 8 de noviembre de 2002 (publicada como WO 03/040170 el 15 de mayo de 2003), y la solicitud de patente de Estados Unidos No. 10/292,088, presentada el 8 de noviembre de 2002 (publicada como la publicación de patente de Estados Unidos No. US2003/0211100 el 13 de noviembre de 2003), que incluye, entre otros, un anticuerpo que tiene la secuencia de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo 3.1.1, 3.1.1.H-A78T, 3.1.1H-A78T-V88A-V97A, 3.1.1L-L4M-L83V, 3.1.1H-A78T-V88A-V97A/3.1.1L-L4M-L83V, 7.1.2, 10.8.3, 15.1.1, 21.2.1, 21.4.1, 22.1.1, 22.1.1H-C109A, 23.5.1, 23.25.1, 23.28.1, 23.28.1H-D16E, 23.29.1 y 24.2.1.

#### Inhibidores de IGF-1R

Los regímenes de tratamiento presentes también pueden combinarse con anticuerpos u otros ligandos que inhiben el crecimiento tumoral mediante la unión a IGF-1R (receptor del factor 1 de crecimiento tipo insulina). Los ejemplos de anticuerpos anti-IGF-1R que se pueden usar incluyen los descritos en la solicitud internacional de patente No. PCT/US01/51113, presentada el 20/12/01 (publicada como WO 02/053596 el 11 de julio de 2002), y la solicitud internacional de patente No. PCT/IB2004/002555, presentada el 3 de agosto de 2004 (publicada como WO 2005/016967 el 24 de febrero de 2005). Los anticuerpos anti-IGFR-1R preferidos abarcan un anticuerpo que tiene la secuencia de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera, por ejemplo, del anticuerpo 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2 y 4.17.3.

Los ligandos que inhiben la señalización a través del IGF-1R también abarcan moléculas pequeñas y otros ligandos que incluyen, entre otros, somavert (PEGVISOMANT), que es un análogo de la hormona del crecimiento que inhibe la señalización de IGF-1. PEGVISOMANT está conjugado con polietilenglicol y puede utilizarse, entre otras cosas, para tratar la acromegalia. PEGVISOMANT puede administrarse con anticuerpos de los procedimientos descritos en el presente documento para tratar el cáncer, ya que la combinación puede inhibir el crecimiento del tumor. Por lo tanto, PEGVISOMANT, de manera similar con los anticuerpos anti-IGF-1R, puede usarse para tratar el cáncer como se describe en el presente documento.

Las presentes realizaciones abarcan terapias que pueden combinarse además con una gran cantidad de terapias terapéuticas, quirúrgicas, de radiación y otras terapéuticas para tratar a un paciente. Los agentes terapéuticos son numerosos y se han descrito, por ejemplo, en las publicaciones de solicitudes de patente de Estados Unidos Nos. 2004/0005318, 2003/0086930, 2002/0086014, y la publicación internacional No. WO 03/086459, entre muchas otras. Dichos agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de topoisomerasa I; otros anticuerpos (trastuzumab, anti-IGF-1R y similares); agentes quimioterapéuticos como, por ejemplo, imatinib (GLEEVEC, GLIVEC o STI571; Novartis), sorafenib (BAY 43-9006; Bayer Pharmaceuticals Corp./Onyx Pharmaceuticals), moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM), taxanos, alcaloides de la vinca, temozolomida, inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de EGFR, inhibidores de VEGF, inhibidores del receptor ErbB2, agentes antiproliferativos (por ejemplo, inhibidores de la proteína farnesil transferasa e inhibidores de  $\alpha\beta 3$ , inhibidores de  $\alpha\beta 5$ , inhibidores de p53 y similares), inmunomoduladores, citoquinas, vacunas tumorales; antígenos específicos de tumores; terapias de células madre y dendríticas; agentes alquilantes, antagonistas de folato; antagonistas de pirimidina; antibióticos

de antraciclina; compuestos de platino; moléculas coestimuladoras (por ejemplo, CD4, CD25, PD-1, B7-H3, 4-1BB, OX40, ICOS, CD30, HLA-DR, MHCII y LFA).

#### Radioterapia

La terapia de radiación se puede coadministrar con las terapias de combinación de anticuerpos descritas en este documento. La radioterapia se administra de acuerdo con procedimientos de radioterapia bien conocidos para el tratamiento del cáncer, tal como el cáncer de mama. La dosis y el régimen para la radioterapia pueden ser determinados fácilmente por un experto en la materia y se basan en la etapa de la enfermedad y otros factores bien conocidos en la técnica.

#### Agentes paliativos

Las presentes realizaciones también abarcan la administración de otros agentes terapéuticos. Dichos agentes terapéuticos incluyen analgésicos, vacunas contra el cáncer, agentes antivascuales, agentes antiproliferativos, agentes antieméticos y agentes antidiarreicos. Los agentes antieméticos preferidos incluyen clorhidrato de ondansetrón, clorhidrato de granisetron y metoclopramida. Los agentes antidiarreicos preferidos incluyen difenoxilato y atropina (LOMOTIL), loperamida (IMMODIUM) y octreotida (SANDOSTATINA).

En otra realización, los procedimientos descritos en el presente documento incluyen administrar un agente con efecto antidiarreico en el que el agente está indicado en el tratamiento de afecciones inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal. Dichos agentes incluyen, entre otros, esteroides con actividad tópica (por ejemplo, budesonida [ENTOCORT]), y medicamentos contra el factor de necrosis tumoral (TNF) (por ejemplo, infliximab [REMICADE], etanercept [ENBREL] y adalimumab [HUMIRA]).

#### Terapia basada en células madre

La terapia de combinación de anticuerpos descrita en el presente documento se puede combinar con el trasplante de células madre para proporcionar un beneficio terapéutico a un paciente con cáncer. El trasplante de células madre se puede realizar de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica. Algunos de estos procedimientos se describen en Appelbaum en los Harrison's Principles of Internal Medicine, Capítulo 14, Braunwald et al., Eds., 15ª ed., McGraw-Hill Professional (2001). Por lo tanto, los procedimientos de la presente divulgación se refieren al tratamiento del cáncer en un mamífero que se ha sometido a un trasplante de células madre, procedimientos que comprenden administrar al mamífero una cantidad de un anticuerpo anti-4-1BB en combinación con al menos un anticuerpo inductor de ADCC (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20 como rituximab o un anticuerpo anti-P-cadherina), que es eficaz en el tratamiento del cáncer en combinación adicional con el trasplante de células madre.

Cuando el procedimiento comprende trasplante de células madre, la primera dosis de la terapia de combinación de anticuerpos puede administrarse después de que el sistema inmunitario del mamífero se haya recuperado del trasplante, por ejemplo, en el período de uno a 12 meses después del trasplante. En ciertas realizaciones, la primera dosis se administra en el período de uno a tres, o de uno a cuatro meses después del trasplante. El paciente puede someterse a trasplante de células madre y al tratamiento o tratamientos preparatorios.

Los procedimientos descritos en el presente documento también se refieren a procedimientos para el tratamiento del cáncer en un mamífero que comprenden las etapas de (i) realizar un trasplante de células madre en el mamífero y (ii) administrar una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-4-1BB en combinación con una cantidad efectiva de al menos un anticuerpo inductor de ADCC. Preferiblemente, el mamífero es un humano. El trasplante de células madre puede ser alogénico o autólogo de células madre. Además, el trasplante de células abarca la transferencia adoptiva de linfocitos, ya sea del mismo paciente y/o de un donante compatible con HLA.

Además, los procedimientos de la divulgación pueden combinarse con radioterapia y trasplante de células madre, y cualquier combinación de cualquiera de los tratamientos descritos en el presente documento, conocidos en la técnica, o que se desarrollarán en el futuro.

Cuando el tratamiento de combinación de anticuerpos se combina con un tratamiento estándar contra el cáncer, tal como, entre otros, regímenes quimioterapéuticos, puede ser posible reducir la dosis de reactivo quimioterapéutico administrado (Mokyr, M. et al. Cancer Research 58: 5301 -5304 (1998)). Las terapias de combinación descritas en el presente documento pueden proporcionar una fuente incrementada de antígenos específicos del tumor, proporcionando así una respuesta inmune incrementada al tumor que, a su vez, proporciona un beneficio terapéutico al paciente.

#### V. Regímenes de dosificación

Para la administración de uno o más anticuerpos descritos en el presente documento, los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada. Por ejemplo, se puede administrar un solo bolo,

se pueden administrar varias dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis se puede reducir o aumentar proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Puede ser especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación como se usa en este documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas unitarias de dosificación de la invención viene dictada típicamente y depende directamente de (a) las características únicas del anticuerpo y el efecto terapéutico o profiláctico particular que debe lograrse, y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de composición tal como un compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en los individuos.

Para la administración de anticuerpos o combinaciones de anticuerpos, la dosis puede oscilar entre aproximadamente 0,0001 y 100 mg/kg, y más generalmente entre 0,01 y 20 mg/kg, del peso corporal del huésped. Un intervalo no limitativo, a modo de ejemplo, para una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o combinación de anticuerpos administrados de acuerdo con los procedimientos descritos en este documento es al menos de aproximadamente 0,01 mg/kg, al menos aproximadamente 0,1 mg/kg, al menos aproximadamente 0,3 mg/kg, al menos aproximadamente 1 mg/kg, al menos aproximadamente 5 mg/kg, al menos aproximadamente 6 mg/kg, al menos aproximadamente 10 mg/kg, al menos aproximadamente 15 mg/kg, o al menos aproximadamente 20 mg/kg. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de anticuerpo o combinación de anticuerpos puede variar de aproximadamente 0,01-15 mg/kg, o por ejemplo aproximadamente 0,03-3 mg/kg, o por ejemplo aproximadamente 0,1-1 mg/kg. Además, una cantidad terapéuticamente eficaz de anticuerpo puede oscilar entre aproximadamente 0,1-30 mg/kg, o por ejemplo aproximadamente 0,3-25 mg/kg, o por ejemplo aproximadamente 1-20 mg/kg, o por ejemplo aproximadamente 3-20 mg/kg, o por ejemplo aproximadamente 5-20 mg/kg, o por ejemplo aproximadamente 10-20 mg/kg, o aproximadamente 3-15 mg/kg, o aproximadamente 5-15 mg/kg, o aproximadamente 10-15 mg/kg.

Además, se puede usar un ejemplo de protocolo de escalado de dosis para determinar la dosis máxima tolerada (MTD), para evaluar la toxicidad limitante de la dosis (DLT), si existe, asociada con la administración de la terapia de combinación descrita en este documento, y similares, comprende administrar dosis crecientes, tales como, pero sin limitarse a, aproximadamente 0,01 mg/kg, 0,03 mg/kg, 0,06 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,12 mg/kg, 0,18 mg/kg, 0,24 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 10 mg/kg, 12 mg/kg, 15 mg/kg, o más de 15 mg/kg, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, se administran dosis sucesivas de 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 6 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg o 20 mg/kg y se evalúa la toxicidad para el paciente, si la hay, y la eficacia del tratamiento, entre otros parámetros. En algunas realizaciones, se administran dosis sucesivas de 0,03 mg/kg, 0,06 mg/kg, 0,12 mg/kg, 0,18 mg/kg, 0,24 mg/kg y 0,3 mg/kg y se evalúa la toxicidad para el paciente, si la hay, así como para la eficacia del tratamiento, entre otros parámetros. Tales estudios para determinar la toxicidad y la eficacia de los regímenes de dosis son bien conocidos en la técnica.

Se debe tener en cuenta que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la gravedad de la afección a aliviar, y pueden incluir dosis únicas o múltiples. Debe entenderse además que para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación establecidos en el presente documento son sólo ejemplos y no están destinados a limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada. La determinación de las dosis y los regímenes apropiados para la administración del anticuerpo son bien conocidos en la técnica relevante y se entenderá que son comprendidos por el experto en la materia una vez que se proporcionan las enseñanzas descritas en el presente documento.

En una realización, los anticuerpos se administran en una formulación intravenosa como una solución acuosa estéril que contiene aproximadamente 5 a 20 mg/mL de anticuerpos, en un sistema también apropiado.

En una realización, parte de la dosis se administra mediante un bolo intravenoso y el resto por infusión de la formulación del anticuerpo. Por ejemplo, una inyección intravenosa de anticuerpo puede administrarse como un bolo, y el resto de una dosis predeterminada de anticuerpo puede administrarse mediante inyección intravenosa. Se puede administrar una dosis predeterminada de los anticuerpos, por ejemplo, durante un período de aproximadamente una hora y media a aproximadamente cinco horas.

Algunas realizaciones descritas en el presente documento se refieren a la administración de una combinación de un anticuerpo anti-4-1BB y al menos un anticuerpo inductor de ADCC (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20 tal como rituximab). El experto en la materia apreciaría que la combinación puede administrarse simultáneamente o que los anticuerpos y diversos agentes pueden administrarse en diferentes momentos. Sin embargo, las presentes realizaciones no se limitan a estos o cualquier régimen particular de dosificación o administración para administrar un anticuerpo anti-4-1BB en combinación con al menos un anticuerpo inductor de ADCC (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20 tal como rituximab). Más bien, la dosis óptima, la ruta y el régimen para la administración de los anticuerpos pueden determinarse fácilmente por un experto en la técnica relevante usando procedimientos bien conocidos.

Por ejemplo, se puede administrar una dosis única o dosis múltiples de cada anticuerpo (o combinación de anticuerpos). Alternativamente, se pueden administrar al menos una dosis, o al menos tres, seis o 12 dosis. Las dosis se pueden administrar, por ejemplo, diariamente, semanalmente, cada dos semanas, mensualmente, cada veinte días, cada 25 días, cada 28 días, cada 30 días, cada 40 días, cada 50 días, cada dos meses, cada 70 días, cada 80 días, cada tres meses, cada seis meses o cada año, o cualquier otro período que proporcione un beneficio terapéutico para el paciente según lo determine el profesional experto.

En una realización, se administra una inyección de bolo único que comprende el anticuerpo anti-4-1BB a un paciente por vía intravenosa a una dosis que oscila entre aproximadamente 0,1 mg/kg y 20 mg/kg aproximadamente cada veintiocho días. Una dosis de un anticuerpo inductor de ADCC se administra ese primer día. En algunas realizaciones, los anticuerpos se coadministran en el mismo día de inicio de cada ciclo de dosis. En otras realizaciones, el anticuerpo inductor de ADCC se administra en cualquier punto durante la administración del anticuerpo anti-4-1BB, o viceversa, y la invención no está limitada de ninguna manera con respecto a la administración relativa de los anticuerpos. Por lo tanto, el anticuerpo inductor de ADCC se puede administrar antes, durante y/o después de la administración del anticuerpo anti-4-1BB.

La combinación de anticuerpos puede administrarse como una terapia neoadyuvante antes de la cirugía, la radioterapia o cualquier otro tratamiento, para sensibilizar las células tumorales o para conferir un beneficio terapéutico al paciente. Además, la combinación se puede administrar de forma conjunta como terapia neoadyuvante después del tratamiento localizado (por ejemplo, cirugía, radiación, o ambos).

Además, la combinación puede administrarse como una terapia de segunda línea, tal como, pero sin limitarse a, una vez que la terapia de primera línea ha fallado. Alternativamente, la combinación puede administrarse simultáneamente con la terapia de primera línea o en cualquier momento durante la terapia de primera línea, que puede administrarse después del tratamiento inicial.

Los procedimientos descritos en este documento abarcan la administración de una combinación de anticuerpos, con o sin terapia adicional, que incluye, entre otros, un agente hormonal, radioterapia y cualquier agente terapéutico adicional (quimioterapia, terapia de inhibición de señales, entre otros), y similares, como apreciaría un experto en la materia basándose en la descripción proporcionada en este documento.

La divulgación también se refiere a un artículo de fabricación (por ejemplo, una forma de dosificación adaptada para administración iv) que comprende un anticuerpo anti-4-1BB en la cantidad efectiva para tratar el cáncer (por ejemplo, al menos 0,01 mg/kg, al menos 0,03 mg/kg, al menos 0,06 mg/kg, al menos 0,1 mg/kg, al menos 0,12 mg/kg, al menos 0,18 mg/kg, al menos 0,24 mg/kg, al menos 0,3 mg/kg, al menos 0,5 mg/kg, al menos 0,7 mg/kg, al menos 1 mg/kg, al menos 3 mg/kg, al menos 5 mg/kg, al menos 10 mg/kg, al menos 15 mg/kg o al menos 20 mg/kg) y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un anticuerpo inductor de ADCC. En ciertas realizaciones, el artículo de fabricación comprende un contenedor o contenedores que comprenden un anticuerpo anti-4-1BB, al menos un anticuerpo inductor de ADCC (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20 como rituximab), y una etiqueta y/o instrucciones de uso para tratar el cáncer.

## VI. Composiciones farmacéuticas

Las realizaciones descritas en este documento abarcan la preparación y el uso de composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti-4-1BB humano de la invención como un ingrediente activo en combinación con al menos un anticuerpo inductor de ADCC (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20 tal como rituximab o un anticuerpo anti-P-cadherina). Dicha composición farmacéutica puede consistir en cada ingrediente activo solo, como una combinación de al menos un ingrediente activo (por ejemplo, una dosis efectiva de un anticuerpo anti-4-1BB, una dosis efectiva de al menos un anticuerpo inductor de ADCC, como rituximab) en una forma adecuada para la administración a un sujeto, o la composición farmacéutica puede comprender el ingrediente activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, uno o más ingredientes adicionales (activos y/o inactivos), o alguna combinación de estos.

En algunas realizaciones, uno o más anticuerpos se administran por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) en una solución acuosa. En otras realizaciones, uno o más anticuerpos se administran por vía oral en forma de píldora/cápsula. Sin embargo, el experto en la materia entendería, basándose en la descripción proporcionada en el presente documento, que la invención no se limita a estas, o a cualquier otra formulaciones, dosis, vías de administración y similares. Más bien, la invención abarca cualquier formulación o procedimiento de administrar un anticuerpo anti-4-1BB en combinación con un anticuerpo inductor de ADCC, que incluye, entre otros, administrar cada agente por separado en una formulación diferente a través de una ruta de administración diferente (por ejemplo, administrar un anticuerpo iv, al mismo tiempo que se coadministra el otro anticuerpo por vía oral), entre muchos otros. Por lo tanto, la siguiente discusión describe varias formulaciones para practicar los procedimientos descritos en el presente documento que comprenden la administración de cualquier anticuerpo anti-4-1BB en combinación con un anticuerpo inductor de ADCC, pero las presentes realizaciones no se limitan a estas formulaciones, sino que comprenden cualquier formulación que pueda ser determinada fácilmente por un experto en

la técnica una vez armado con las enseñanzas proporcionadas en este documento para su uso en los procedimientos descritos.

5 Los anticuerpos empleados en las realizaciones descritas en el presente documento pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a un sujeto. Típicamente, la composición farmacéutica comprende el anticuerpo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en este documento, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción, y similares que sean fisiológicamente compatibles. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen uno o más de agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, dextrosa, trehalosa, glicerol, etanol y similares, así como combinaciones de los mismos. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol o cloruro de sodio en la composición. Sustancias farmacéuticamente aceptables tales como humectantes o cantidades menores de sustancias auxiliares tales como humectantes o agentes emulsionantes, conservantes o tampones, que mejoran la vida útil o la efectividad del anticuerpo o la porción de anticuerpo.

20 Los anticuerpos pueden estar en una variedad de formas. Estas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, tales como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables e infusibles), dispersiones o suspensiones, comprimidos, píldoras, polvos, liposomas y supositorios. La forma preferida depende del modo de administración previsto y la aplicación terapéutica. Las composiciones preferidas típicas están en forma de soluciones inyectables o infusibles, tales como composiciones similares a las usadas para la inmunización pasiva de seres humanos con otros anticuerpos. El modo preferido de administración es parenteral (por ejemplo, intravenoso, subcutáneo, intraperitoneal, intramuscular). En una realización preferida, el anticuerpo se administra por infusión o inyección intravenosa. En otra realización preferida, el anticuerpo se administra mediante inyección intramuscular o subcutánea.

30 Las composiciones terapéuticas típicamente deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición puede formularse como una solución, microemulsión, dispersión, liposoma u otra estructura ordenada adecuada para una alta concentración de fármaco. Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el anticuerpo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de una esterilización mediante filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos preferidos de preparación son el secado al vacío y el secado por congelación que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución previamente filtrada en forma estéril del mismo. La fluidez adecuada de una solución puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de surfactantes. La absorción prolongada de composiciones inyectables se puede lograr incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina.

45 Los anticuerpos pueden administrarse mediante una variedad de procedimientos conocidos en la técnica, que incluyen, sin limitación, oral, parenteral, mucosal, por inhalación, tópica, bucal, nasal y rectal. Para muchas aplicaciones terapéuticas, la ruta/modo de administración preferido es subcutánea, intramuscular, intravenosa o de infusión. Se puede emplear una inyección sin aguja, si se desea. Como apreciarán los expertos en la materia, la ruta y/o el modo de administración variarán dependiendo de los resultados deseados.

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

60 Se debe tener en cuenta que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la gravedad de la afección a aliviar, y pueden incluir dosis únicas o múltiples. Debe entenderse además que para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación establecidos en el presente documento son ejemplos únicamente y no están destinados a limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada.

65

5 En una realización, uno o más anticuerpos se administran en una formulación intravenosa como una solución acuosa estéril que contiene 5 o 10 mg/mL de anticuerpo, con acetato de sodio, polisorbato 80 y cloruro de sodio a un pH que varía de aproximadamente 5 a 6. Preferiblemente, la formulación intravenosa es una solución acuosa estéril que contiene 5 o 10 mg/mL de anticuerpo, con acetato de sodio 20 mM, 0,2 mg/mL de polisorbato 80 y cloruro de sodio 140 mM a pH 5,5.

10 En otra realización de la invención, uno o más anticuerpos se administran en una solución estéril que comprende 20 mM de tampón de histidina, pH 5,5, 84 mg/mL de dihidrato de trehalosa, 0,2 mg/mL de polisorbato 80 y 0,1 mg/mL de dihidrato de ácido etilendiaminotetraacético. En un aspecto, la formulación se envasa en viales de vidrio transparente con un tapón de goma y un sello de aluminio. En otro aspecto, el vial contiene aproximadamente 20 mg/mL de anticuerpo con un llenado nominal de aproximadamente 400 mg por vial.

15 En una realización, parte de la dosis se administra mediante un bolo intravenoso y el resto por infusión de la formulación de anticuerpo. Por ejemplo, se puede administrar una inyección intravenosa de 0,01 mg/kg del anticuerpo en forma de bolo, y el resto de una dosis predeterminada de anticuerpo se puede administrar mediante inyección intravenosa. Se puede administrar una dosis predeterminada del anticuerpo, por ejemplo, durante un período de una hora y media hasta dos horas a cinco horas.

20 Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido o desarrollado a continuación en la técnica de la farmacología. En general, tales procedimientos de preparación incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con un portador o uno o más ingredientes accesorios adicionales, y luego, si es necesario o deseable, conformar o empaquetar el producto en una unidad deseada de una sola dosis o multidosis.

25 Una composición farmacéutica de la invención puede prepararse, envasarse o venderse a granel, como una dosis unitaria única, o como una pluralidad de dosis unitarias individuales. Como se usa en el presente documento, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es generalmente igual a la dosis del ingrediente activo que se administraría a un sujeto o una fracción conveniente de dicha dosis tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de dicha dosis.

30 Las cantidades relativas del ingrediente activo, el vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier ingrediente adicional en una composición farmacéutica variarán, dependiendo de la identidad, el tamaño y el estado del sujeto tratado y, además, dependiendo de la ruta por la cual la composición va a ser administrada. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre el 0,1% y el 100% (p/p) de ingrediente activo.

35 Además del ingrediente activo, una composición farmacéutica de la invención puede comprender además uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Los agentes adicionales particularmente contemplados incluyen antieméticos, antidiarreicos, agentes quimioterapéuticos, citoquinas y similares.

40 Las formulaciones de liberación controlada o sostenida de una composición farmacéutica de la invención pueden prepararse usando tecnología convencional.

45 Como se usa en el presente documento, la "administración parenteral" de una composición farmacéutica incluye cualquier vía de administración caracterizada por la ruptura física de un tejido de un sujeto y la administración de la composición farmacéutica a través de la ruptura en el tejido. La administración parenteral incluye así, pero no se limita a, la administración de una composición farmacéutica mediante inyección de la composición, mediante la aplicación de la composición a través de una incisión quirúrgica, mediante la aplicación de la composición a través de una herida no quirúrgica que penetra en el tejido, y similares. En particular, se contempla que la administración parenteral incluya, entre otras, las técnicas de infusión subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intraesternal e infusión dialítica renal.

50 Las formulaciones de una composición farmacéutica adecuada para administración parenteral comprenden el ingrediente activo combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril o solución salina isotónica estéril. Dichas formulaciones pueden prepararse, envasarse o venderse en una forma adecuada para la administración en bolo o para la administración continua. Las formulaciones inyectables se pueden preparar, envasar o vender en forma de dosis unitaria, tal como en ampollas o en recipientes de dosis múltiples que contienen un conservante. Las formulaciones para administración parenteral incluyen, pero no se limitan a, suspensiones, soluciones, emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, pastas y formulaciones implantables de liberación sostenida o biodegradables como se describe a continuación. Dichas formulaciones pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales que incluyen, pero no se limitan a, agentes de suspensión, estabilización o dispersión. En una realización de una formulación para administración parenteral, el ingrediente activo se proporciona en forma seca (es decir, en polvo o granulada) para la reconstitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua estéril sin pirógenos) antes de la administración parenteral de la composición reconstituida.

65

Una composición de la presente invención se puede administrar mediante una variedad de procedimientos conocidos en la técnica. La ruta y/o el modo de administración varían según los resultados deseados. Los ingredientes activos se pueden preparar con vehículos que protegen el ingrediente activo contra la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes, parches transdérmicos y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, como acetato de vinil etileno, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Muchos procedimientos para la preparación de tales formulaciones se describen, por ejemplo, en Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, (1978). Las composiciones farmacéuticas se fabrican preferiblemente bajo condiciones GMP.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, envasarse o venderse en forma de una suspensión o solución acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión o solución puede formularse de acuerdo con la técnica conocida, y puede comprender, además del ingrediente activo, ingredientes adicionales tales como los agentes dispersantes, agentes humectantes o agentes de suspensión descritos en el presente documento. Dichas formulaciones inyectables estériles pueden prepararse utilizando un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, como agua o 1,3-butanodiol, por ejemplo. Otros diluyentes y disolventes aceptables incluyen, pero no se limitan a, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio isotónica y aceites fijos como mono o di-glicéridos sintéticos. Otras formulaciones administrables por vía parenteral que son útiles incluyen aquellas que comprenden el ingrediente activo en forma microcristalina, en una preparación liposomal, o como un componente de un sistema de polímeros biodegradables. Las composiciones para liberación o implantación sostenida pueden comprender materiales poliméricos o hidrófobos farmacéuticamente aceptables, tales como una emulsión, una resina de intercambio iónico, un polímero poco soluble o una sal poco soluble.

La combinación del ingrediente activo del anticuerpo anti-4-1BB/anticuerpo inductor de ADCC se puede administrar a un animal, preferiblemente un ser humano. La dosis precisa administrada de cada ingrediente activo variará dependiendo de cualquier cantidad de factores, incluidos, entre otros, el tipo de animal y el estado de la enfermedad que se está tratando, la edad del animal y la ruta o rutas de administración.

El anticuerpo anti-4-1BB puede administrarse a un animal tan frecuentemente como varias veces al día, o puede administrarse con menos frecuencia, como una vez al día, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes, o incluso con menos frecuencia, como una vez cada varios meses o incluso una vez al año o menos. La frecuencia de la dosis será fácilmente evidente para el experto en la materia y dependerá de cualquier cantidad de factores, tales como, entre otros, el tipo y la gravedad de la enfermedad que se trata, el tipo y la edad del animal, etc.

El anticuerpo inductor de ADCC (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20 como el rituximab) se puede administrar a un animal con la frecuencia de varias veces al día, o se puede administrar con menos frecuencia, tal como una vez al día, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes, o incluso con menos frecuencia, como una vez cada varios meses o incluso una vez al año o menos. La frecuencia de la dosis será fácilmente evidente para el experto en la materia y dependerá de cualquier cantidad de factores, tales como, entre otros, el propio anticuerpo inductor de ADCC, así como el tipo y la gravedad de la enfermedad que se está tratando, el tipo y edad del animal, etc.

El anticuerpo anti-4-1BB y el anticuerpo inductor de ADCC (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20 como el rituximab) pueden administrarse conjuntamente, ya que pueden administrarse por separado, en diferentes fechas o en diferentes momentos del día, así como simultáneamente o en la misma fecha. Por lo tanto, la administración conjunta abarca cualquier combinación temporal de la administración de los anticuerpos, de modo que la administración de los dos media un beneficio terapéutico para el paciente que es notablemente mayor que la administración de cualquier agente en ausencia del otro.

Una combinación de anticuerpo anti-4-1BB y anticuerpo inductor de ADCC puede coadministrarse con numerosos otros compuestos (agentes de terapia antihormonal, citoquinas, fármacos quimioterapéuticos y/o antivirales, entre muchos otros). Alternativamente, el compuesto o compuestos pueden administrarse una hora, un día, una semana, un mes o incluso más, antes de la combinación del anticuerpo anti-4-1BB y el anticuerpo inductor de ADCC, o cualquier permutación de los mismos. Además, el compuesto o compuestos pueden administrarse una hora, un día, una semana o incluso más, después de la administración de radiación, trasplante de células madre o la administración de cualquier agente terapéutico (por ejemplo, citoquinas, compuestos quimioterapéuticos y similares), o cualquier permutación de los mismos. La frecuencia y el régimen de administración serán fácilmente evidentes para el experto en la materia y dependerán de cualquier cantidad de factores como, entre otros, el tipo y la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado de salud del animal, la identidad del compuesto o compuestos que se administran, la ruta de administración de los diversos compuestos, y similares. Se proporcionan varios ejemplos instructivos que demuestran los procedimientos de administración conjunta de un anticuerpo anti-4-1BB y un anticuerpo inductor de ADCC para tratar el cáncer, pero la invención no está limitada de ninguna manera a estos ejemplos, que simplemente sirven para ilustrar los procedimientos abarcados por la invención.

VII. Kits

Las realizaciones adicionales descritas en el presente documento incluyen diversos kits para el tratamiento del cáncer. Los kits típicamente incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-4-1BB humano de la invención y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un anticuerpo inductor de ADCC (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20 como rituximab o un anticuerpo anti-P-cadherina). El kit puede incluir además un aplicador, que incluye, entre otros, una jeringa, para la administración de los componentes del kit a un paciente. Además, el kit puede incluir materiales de instrucción que establecen la información pertinente para el uso del kit para tratar el cáncer en el paciente. Además, el kit puede incluir una gran cantidad de agentes adicionales para el tratamiento del cáncer. Dichos agentes se exponen en el presente documento e incluyen compuestos quimioterapéuticos, vacunas contra el cáncer, inhibidores de la transducción de señales, agentes útiles para tratar el crecimiento celular anormal o cáncer, anticuerpos u otros ligandos que inhiben el crecimiento tumoral, un agente quimioterapéutico (taxano, alcaloide de la vinca, compuesto de platino, intercalado de antibióticos, entre muchos otros), y citoquinas, entre muchos otros, así como agentes paliativos para tratar, por ejemplo, cualquier toxicidad que surja durante el tratamiento, tal como, entre otros, un antidiarreico, un antiemético y similares. Aunque se describen ejemplos de kits en el presente documento, el contenido de otros kits útiles será evidente para el experto en la técnica a la luz de la presente divulgación.

En algunas realizaciones, el kit comprende al menos un anticuerpo anti-4-1BB seleccionado de MOR-6032, MOR-7361, MOR-7480, MOR-7480.1, MOR-7480.2, MOR-7483, MOR-7483.1, MOR-7483.2. En alguna realización, el kit comprende MOR-7480.1 y rituximab. En realizaciones adicionales, el kit comprende MOR-7480.1 y anti-P-cadherina1. En realizaciones adicionales, el kit comprende MOR-7480.1 y anti-P-cadherina2. Aunque se prefieren los kits descritos anteriormente, la invención no se limita a estas combinaciones particulares.

La invención se describe adicionalmente en detalle mediante referencia a los siguientes ejemplos experimentales. Estos ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos y no pretenden ser limitativos a menos que se especifique lo contrario. Por lo tanto, la invención no debe interpretarse de ninguna manera como limitada a los siguientes ejemplos, sino que debe interpretarse para abarcar cualquiera y todas las variaciones que se hagan evidentes como resultado de las enseñanzas proporcionadas en este documento.

## Ejemplos

### **Ejemplo 1: Efectos combinatorios de mAb inductor de ADCC (mAb anti-CD20) con mAb agonista 4-1BB (MAB9371) en un modelo de tumor trasplantable en ratones**

Se probó la eficacia combinatoria de mAb sustitutos de 4-1BB y CD20 en un modelo de linfoma. Se realizaron experimentos de inhibición del crecimiento tumoral en el modelo de linfoma de células B A20, que expresa la proteína CD20 de células B, probando la eficacia del mAb (MAB9371 (R&D Systems (Minneapolis MN)) agonista 4-1BB antirratón de rata en combinación con un anticuerpo anti-CD20 de ratón de ratón que sirvió como un sustituto de rituximab.

Se inyectaron subcutáneamente un millón de células A20 en el flanco derecho de ratones Balb/c. Los tumores se dejaron crecer durante 7 días y los animales se asignaron al azar en función del volumen del tumor. Una dosis única de MAB9371, anti-CD20 de ratón o MAB9371 en combinación con anti-CD20 de ratón se administró i.p. en el día de la aleatorización. MAB9371 se administró en una cantidad inferior a la óptima a razón de 0,1 mg/kg o en combinación con anti-CD20 de ratón a razón de 5 mg/kg diluido en PBS. Se obtuvo una mejor inhibición del crecimiento tumoral cuando se usaron ambos MAB9371 y CD20 juntos. El tamaño del tumor ( $[\text{longitud} \times \{\text{ancho} \times \text{ancho}\}] \times 0,5 = \text{volumen en mm}^3$ ) se evaluó cada 2-3 días usando un calibrador digital. La media  $\pm$  SEM se muestra en la Figura 1.

El tratamiento con la combinación aumentó la eficacia de la inhibición del crecimiento tumoral en comparación con CD20 o anti 4-1BB solo. Además, la dosis requerida de 4-1BB en el grupo de combinación se redujo y logró una mejor inhibición del crecimiento tumoral que la dosis con anti 4-1BB solo (Figura 1).

### **Ejemplo de referencia 2: Efectos combinatorios de mAb inductor de ADCC (mAb anti-P-cadherina1 (g-194-g09)) con mAb agonista 4-1BB (MAB9371) en un modelo de carcinoma de colon en ratones**

Se probó la eficacia combinatoria de los mAb 4-1BB y P-cadherina en un modelo de carcinoma de colon. Se realizaron experimentos de inhibición del crecimiento tumoral, probando la eficacia del mAb agonista anti-4-1BB de ratón de rata (MAB9371; R&D Systems (Minneapolis MN)) en combinación con un anticuerpo anti-P-cadherina (anti-P-cadherina1 o g-194-g09).

Se inyectaron por vía subcutánea un millón de células CT-26 en el flanco derecho de ratones Balb/c. Los tumores se dejaron crecer durante 7 días y los animales se asignaron al azar en función del volumen del tumor. Una dosis única de anti-4-1BB murino (MAB9371), y anti P-cadherina1 o MAB9371 en combinación con anti-P-cadherina1 MAB9371 se administró de forma inferior a la óptima a razón de 0,1 mg/kg o en combinación con anti-P-cadherina1 a razón de 10 mg/kg diluidos en PBS. Los animales se dosificaron i.p. en el día de la aleatorización. La inhibición del

crecimiento tumoral se mejoró en aproximadamente un 35% cuando se usaron juntos MAB9371 y anti P-cadherina1 (g-194-g09).

5 Los resultados demuestran que el mAb 4-1BB (MAB9371), cuando se usa en combinación con el mAb anti-cadherinas (g-194-g09), mejoró la inhibición del crecimiento tumoral (Figura 2).

**Ejemplo de referencia 3: efectos combinatorios de mAb inductor de ADCC (mAb anti-P-cadherina2) con mAb agonista 4-1BB (MAB9371) en un modelo de carcinoma de colon en ratones**

10 Se probó la eficacia combinatoria de los mAb 4-1BB y P-cadherina en un modelo de carcinoma de colon. Se realizaron experimentos de inhibición del crecimiento tumoral, probando la eficacia del mAb agonista anti-4-1BB de ratón de rata (MAB9371; R&D Systems (Minneapolis MN)) en combinación con un anticuerpo anti-P-cadherina (anti-P-cadherina2). Anti-P-cadherina2 se modificó a partir de anti-P-cadherina1 (g-194-g09) para tener una mayor actividad inductora de ADCC.

15 Se inyectaron subcutáneamente un millón de células CT-26 en el flanco derecho de ratones Balb/c. Los tumores se dejaron crecer durante 7 días y los animales se asignaron al azar en función del volumen del tumor. Una dosis única de anti-4-1BB murino (MAB9371) y anti-P-cadherina de ADCC mejorada (anti-P-cadherina2) o MAB9371 en combinación con anti P-cadherina de ADCC mejorada se dosificó de forma inferior a la óptima a razón de 0,1 mg/kg o en combinación con anti-P-cadherin2 a razón de 10 mg/kg diluido en PBS. Los animales se dosificaron i.p. en el día de la aleatorización. La inhibición del crecimiento tumoral mejoró en aproximadamente un 35% cuando se usaron tanto MAB9371 como anti P-cadherina2 juntos.

20 Los resultados demuestran que mAb 4-1BB (MAB9371) cuando se usa en combinación con el mAb anti-P-cadherina2, mejoró significativamente la inhibición del crecimiento tumoral (Figura 3).

**Ejemplo 4: Tratamiento de animales positivos para linfoma primario con anticuerpo agonista 4-1BB y/o anticuerpo inductor de ADCC CD20**

30 La eficacia combinatoria de los mAb 4-1BB y CD20 se probó en ratones Eμ-myc.

35 Se obtuvieron ratones Eμ-myc (C57BL/6J-Tg(IghMyc)22Bri/J) (Jackson Laboratories) y las muestras de sangre se controlaron semanalmente mediante FACS. Usando los criterios de inscripción establecidos, los animales se asignaron al azar a 6 grupos de tratamiento; 1 mg/kg rata IgG2a control qwx2 (Grupo 1), 1 mg/kg MAB9371 qwx2 (Grupo 2), 10 mg/kg anti-CD20 de ratón qwx4 (Grupo 3), 1 mg/kg MAB9371 qwx2 + 10 mg/kg anti-CD20 de ratón qwx4 (grupo 4), 0,1 mg/kg MAB9371 qwx2 + 10 mg/kg anti-CD20 de ratón qwx4 (grupo 5), y 1 mg/kg MAB9371 qwx1 + 10 mg/kg anti- CD20 de ratón qwx4 (grupo 6 ). Los animales continuaron siendo monitoreados a través de las muestras de sangre semanales de la vena safena y el posterior análisis de FACS junto con la observación general y el control del peso corporal. Los animales que mostraban signos evidentes de enfermedad se sacrificaron de acuerdo con las prácticas humanas, se recogieron tejidos de los grupos 1-4 para histopatología y se registró la supervivencia después de la dosificación.

40 En la Tabla 3 se representa un resumen de los grupos.

45 **Tabla 3. Tabla de sumario; estudio de Eμ-myc**

Grupo	Tratamiento	Edad promedio el día 0 [semanas ± SD (intervalo)]	Supervivencia promedio [días ± SD (intervalo)]	Grupo 1 Sumario de comparación del valor P	Grupo 3 Sumario de comparación del valor P
Grupo 1, n = 9	1 mpk rata IgG2a qwx2	15,7 ± 5,5 (7,3-25)	13 ± 11 (4-39)		ns
Grupo 2, n = 10	1 mpk MAB9371 qwx2	10,9 ± 9,5 (6,3-38,4)	23,5 ± 14,5 (11-63)	ns	*p = 0,0227
Grupo 3, n = 10	10 mpk anti-CD20 qwx4	12,9 ± 5,5 (7,9-25,3)	15 ± 5,8 (5-22)	ns	
Grupo 4, n = 10	1 mpk MAB9371 qwx2 + 10 mpk anti-CD20 qwx4	14,9 ± 7,4 (8,4-32,9)	34,5 ± 46,1 (25-175)	**p = 0,0014	***p < 0,0001

(continuación)

Grupo	Tratamiento	Edad promedio el día 0 [semanas $\pm$ SD (intervalo)]	Supervivencia promedio [días $\pm$ SD (intervalo)]	Grupo 1 Sumario de comparación del valor P	Grupo 3 Sumario de comparación del valor P
Grupo 5, n = 10	0,1 mpk MAB9371 qwx2 + 10 mpk anti-CD20 qwx4	11,9 $\pm$ 4,2 (9,4-22,7)	25,5 $\pm$ 21,1 (6-57)	ns	ns
Grupo 6, n = 10	1 mpk MAB9371 qwx1 + 10 mpk anti-CD20 qwx4	16,6 $\pm$ 7,4 (8,7-32,4)	25 $\pm$ 12,2 (11-56)	ns	**p = 0,0056

La edad media al momento de la inscripción fue de 13,6  $\pm$  6,7 semanas para todo el estudio, sin diferencias significativas en las edades entre los 6 grupos. Se observó un beneficio significativo en la supervivencia para el Grupo 4 (1 mg/kg MAB9371 qwx2 + 10 mg/kg anti-CD20 de ratón qwx4) frente al Grupo 1 (1 mg/kg rata IgG2a control qwx2, Tabla 1) y el Grupo 3 (10 mg/kg anti-CD20 de ratón qwx4, (Figura 4, Tabla 1).

Las muestras de sangre periférica se tiñeron con Ab marcados con fluorocromo para B220, CD20, CD3, IgM e IgD. Las muestras se analizaron mediante citometría de flujo utilizando un software FACSCanto y FACSDiva seguido de un análisis de datos utilizando el software FlowJo. Los animales que demostraron un aumento en la población de B220lo+ por encima del 25% del total de linfocitos combinados con un aumento en la dispersión hacia adelante y una variación de semana a semana en B220lo+ de > 5% se asignaron al azar a los grupos de tratamiento. El día en que los animales fueron asignados al grupo se considera el día 0 del estudio (n = 10 animales/grupo). La dosificación se basó en un peso corporal promedio de 22,5 gramos/animal. Los animales continuaron siendo monitoreados mediante citometría de flujo, peso corporal y observación general. Los animales que mostraban signos evidentes de linfoma avanzado fueron sacrificados de acuerdo con las prácticas humanas. La supervivencia de los grupos de prueba se comparó con el Grupo 1 o el Grupo 3 y la importancia de las gráficas de supervivencia se determinó utilizando una prueba de intervalo logarítmico (Mantel-Cox) utilizando el software Prism Graph.

Los animales se trataron el día 0 (Figura 4A) o el día 0 y el día 7 (Figura 4B) con el anticuerpo indicado o la combinación de anticuerpos en la concentración indicada y se evaluaron mediante citometría de flujo el día 6 (Figura 4A) o el día 13 (Figura 4B). La excepción fue que los animales en el grupo del panel B "10 mpk CD20 + 1 mpk 4-1BB s.d." recibieron el anticuerpo CD20 en los días 0 y 7, pero 4-1BB solo en el día 0. Los datos se representan como un cambio entre animales en el porcentaje de células bajas de B220 en relación con el día anterior a la inscripción (día - 1) y se calculan utilizando el siguiente fórmula ((% de células bajas en B220 en el día de estudio indicado - % de células bajas en B220 el día antes de la inscripción) / % de células bajas en B220 en el día anterior a la inscripción) \* 100). La significancia estadística de los grupos de tratamiento en comparación con el grupo 10 mpk CD20 se determinó utilizando el análisis ANOVA de 1 vía y la prueba de comparación múltiple de Dunnett usando el software Graph Pad Prism; n  $\geq$  5/grupo \* p < 0,05, \*\*\* p < 0,005.

Los animales se trataron con 10 mg/kg de CD20 semanalmente durante 4 semanas, 1 mg/kg de 4-1BB semanalmente durante 2 semanas o una combinación de CD20 y la concentración indicada de 4-1BB de acuerdo con el programa indicado. Los días de supervivencia posteriores al tratamiento de los dos grupos se muestran en la Figura 5. La supervivencia media se calculó utilizando Graph Pad Prism CD20 = 15 días, 1 mpk 4-1BB = 23,5 días, CD20 + 0,1 mpk 4-1BB = 25,5 días, CD20 + 1 mpk 4-1 BB = 34 días. La importancia estadística del tratamiento con 4-1BB o el tratamiento combinado con CD20 se determinó mediante una prueba de intervalo logarítmico (Mantel-Cox) utilizando el software Graph Pad Prism, CD20 vs. 4-1BB \* p < 0,025, CD20 vs. CD20 + 0,1 mpk 4-1BB p = no significativo, CD20 vs. CD20 + 1 mpk4-1BB \*\*\*  $\square\square$  p < 0,0001.

Los resultados indican que el tratamiento de animales con MAB9371 solo demostró una estabilización de la enfermedad mediante análisis de FACS. Sin embargo, se observó una reducción significativa del tumor circulante para todos los grupos de dosis combinadas después del tratamiento (Figura 4).

Listado de secuencias en bruto

(En secuencias de aminoácidos, las CDR están subrayadas, las regiones variables en mayúsculas y las regiones constantes en minúsculas)

#### A. ANTICUERPO MOR-6032

Secuencia de aminoácidos de V<sub>H</sub> (SEQ ID NO.: 4):

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIP  
GFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARKNEEDGGFDHWG  
QGTLVTVSS

**Secuencia de aminoácidos de cadena pesada de longitud completa (IgG2) (SEQ ID NO.: 5):**

5

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFNSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIP  
GFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARKNEEDGGFDHWG  
QGTLVTVSSastkgspsvflapcsrstsestaalgclvkdyfepvtvswngaltsgvhtfpavlqssgylssvvtvp  
ssnfgtqtytncvdhkpsntkvdktverkcceppcpappvagpsvflfppkpkdtlmisrtevtcvvdvshedpevqf  
nwyvdgvevhnaktpreeqfnstfrvsvltvvhqdwlngkeykckvsnkglpapiektisktkgqprepvytlppsree  
mtknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennyktpmldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealthnhytq  
kslspsgk

**Secuencia de aminoácidos de V<sub>L</sub> (SEQ ID NO.: 9):**

10

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLGDYYASWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRP  
SGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTDGTLHFVFGGGTKLTVL

**Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa (SEQ ID NO.: 10):**

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLGDYYASWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPE  
RFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTDGTLHFVFGGGTKLTVLgqpkpaapsvflfpp  
sseeqankatlvdlsdfypgavtvawkadsspvkagvettpskqsnkyaassylstpeqwkshrsyscqvthegstv  
ektvaptecs

15

**Secuencia de ácidos nucleicos de V<sub>H</sub> (SEQ ID NO.: 11):**

caggtgcaattggtcagctctggcgcggaagtgaaaaaccgggcagcagcgtgaaagtgagctgcaaagcct  
ccggaggcactttaattctatgctatttctgggtgcgccaagcccctgggcagggctcagagtgatggcggtatcattcc  
gggtttggcactgcgaattacgcgcagaagttcagggccgggtgaccattaccgcgatgaaagcaccagcaccgcgt  
atatggaactgagcagcctgcgtagcgaagatacgccgtgattattgcgcgctaagaatgaggaggatgggtgtttga  
tcattggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

20

**Secuencia de ácidos nucleicos de cadena pesada de longitud completa (SEQ ID NO.: 13):**

cagggtgcaattggttcagctctggcgcggaagtgaaaaaaccgggcagcagcgtgaaagtgagctgcaaagcct  
ccggaggcactttaattcttatgctatttctgggtgcgccaagcccctgggcagggctcagagtgatggcggtatcattcc  
gggttttggaactgcaattacgcgagcagaagttcagggccgggtgaccattaccgcgatgaaagcaccagcaccgct  
atatggaactgagcagcctgctagcgaagatacggccgtgtattattgcgcgtaagaatgaggaggatgggtgtttga  
tcattggggccaaggcaccctggtgacggtagctcagcctccaaccaaggccatcggctctccccctggcgccctgctcc  
aggagcaccctccgagagcacagcgccctgggtgctcctgtcaaggactactccccgaaccggtagcgggtgctgga  
actcaggcgtctgaccagggcggtcacacctcccggctgctcactcagcctcactccctcagcagcgtagt  
gaccgtgccctccagcaactcggcaccagacctacacctgcaacgtagatcaagcccagcaacaccaaggtgga  
caagacagttgagcgaatgtgtgctgagtgcccaccgtgcccagcaccacctgtggcaggaccgtcagcttctcttcc  
ccccaaaaccaaggaacccctcatgatctcccggaaccctgaggtcagtgctggtgggagcgtgagccaaga  
ccccgaggtccagttcaactggtacgtggagggcggtggaggtgataatgccaagacaagccacgggaggagcagttc  
aacagcagctccgtgtggtcagcgtctcaccgtgctgaccaggactggctgaacggcaaggagtaacagtgcaaggt  
ctccaacaaaggcctccagccccatcgagaaaacctctccaaaacaaagggcagccccgagaaccacaggtgt  
acaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgtgtaaaagcttctaccccag  
cgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagcgggagaacaactacaagaccacacccatgctggactccga  
cggctccttctctacagcaagctaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctatgctccgtgatg  
catgaggctctgcacaaccactacacacagaagagcctctccctgtctccgggtaa

**Secuencia de ácidos nucleicos de V<sub>L</sub> (SEQ ID NO.: 12):**

Gatatcgaactgaccagccgcttcagtgagcgtgaccaggtcagaccgcgctatctcgtgtagcggcgat  
aatcttggtgattatgcttctgtaccagcagaaaccgggcagggccagttctgtgattatgatgattctaactgctcc  
caggcatcccgaacgcttagcggatccaacagcggcaacaccgcgaccctgaccattagcggcactcaggcggaa  
acgaagcggattattatgccagactgggatgtactctcattttgtttggcggcggaacgaagtaaccgttct

5

**Secuencia de ácidos nucleicos de cadena ligera de longitud completa (SEQ ID NO.: 14):**

Gatatcgaactgaccagccgcttcagtgagcgtgaccaggtcagaccgcgctatctcgtgtagcggcgataatctg  
gtgattatgcttctgtaccagcagaaaccgggcagggccagttctgtgattatgatgattctaactgctccctcaggc  
atcccgaacgcttagcggatccaacagcggcaacaccgcgaccctgaccattagcggcactcaggcgggaagacgaa  
gaggatattatgacagactgggatgtactctcattttgtttggcggcggaacgaagtaaccgttctgtagcccaag  
gctgccccctcgtcactctgttccaacctctctgaggagctcaagccaacaagccacactggtgtgtctcataagtga  
cttctaccgggagccgtgacagtgccctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtgagaccaccacacc  
ctccaaacaaagcaacaacaagtaacggccagcagctacctgagcctgacgctgagcagtggaagtcccacagaa  
gctacagctgccaggtcacgcatgaaggagcaccgtggagaagacagtgccctacagaatgtca

10

**B. Anticuerpo MOR 7361**

**Secuencia de aminoácidos de V<sub>H</sub> (SEQ ID NO.: 18)**

QVQLVESGGGLVQPGLSLRSLCAASGFTFSDYIMHWVRQAPGKLEWVVIS  
GSGSNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLYAQFEGDFWG  
QGTLVTSS

15

**Secuencia de aminoácidos de cadena pesada de longitud completa (IgG2) (SEQ ID NO.: 19):**

20

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMHWVRQAPGKGLEWVSVIS  
SGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLYAQFEGDFWG  
QGTLTVSSastkgpsvflapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavqlqssglylssvvtvp  
ssnfgtqytycnvdhkpsntkvdktverkccecpappvagsvflfppkpkdtlmisrtevtcvvvdshedpevqf  
nwyvdgvevhnaktkpreeqfnstfrvsvltvvhqdwlngkeykckvsnglpapiektisktkgqprepvytlppsree  
mtknqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpennyktpmldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealnhytq  
kslsispk

**Secuencia de aminoácidos de V<sub>L</sub> (SEQ ID NO.: 23):**

5                   DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSSGDNIGSKYVSWYQQKPGQAPVLVIYSDSERP  
                  SGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSWDGS-ISRVFGGGTKLTVL

**Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa (SEQ ID NO.: 24):**

10                   DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSSGDNIGSKYVSWYQQKPGQAPVLVIYSDSERP  
                  SGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSWDGSISRVFGGGTKLTVLgqpkap  
svtlfppsseelqankatlvcldisfygavtvawkadsspvkagvettpskqsnnyaassyltpeqwkshrsyscqv  
                  hegstvektvaptacs

**Secuencia de ácidos nucleicos de V<sub>H</sub> (SEQ ID NO.: 25):**

Caggtgcaattggtgaaagcggcggcggcctggtgcaaccggcggcagcctgctgagctgcgcgcc  
tccggtttacctttctgattattatgcatgggtgcgccaagcccctgggaagggctcagtgaggtagcgttatctctggt  
ctggtagcaatacctattatgcgatagcgtgaaaggccgtttaccattcacgtgataattcgaacacccctgtatctgca  
aatgaacagcctgctgcggaagatacggcctgtattatgctgctctttatgctcagttgagggtgattttggggccaa  
ggcaccctggtgacggttagctca

15   **Secuencia de ácidos nucleicos de cadena pesada de longitud completa (SEQ ID NO.: 27):**

caggtgcaattggtgaaagcggcggcggcctggtgcaaccggcggcagcctgctgagctgcgcgccctccggt  
tacctttctgattattatgcatgggtgcgccaagcccctgggaagggctcagtgaggtagcgttatctctggtctggtgag  
caatacctattatgcgatagcgtgaaaggccgtttaccattcacgtgataattcgaacacccctgtatctgcaaatgaa  
cagcctgctgctggaagatacggcctgtattatgctgctctttatgctcagttgagggtgattttggggccaaggcacc  
ctggtgacggttagctcagcctccaccaagggcccatcggtctccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagc  
acagcggcccctggctgctgctcaaggactactccccgaaccggtagcgggtgctggaactcaggcctctgaccag  
cggcgtgcacacctcccggctgctctacagctcctcaggactctactcctcagcagcgtagtagcctgcccctcagcaact  
tcggcaccagacctacacctgcaacgtatgacacaagcccagcaacaccaaggtggaagaagcagttgagcgaat  
ggtgctgagtgcccacgtgcccagcaccctgtggcaggaccgtcgtctctctcccccaaaaccaaggacac  
cctcatgatctcccggaccctgaggtcacgtgctggtggtagcgtgagccacgaagaccccagggtccagttcaactg  
gtacgtggacggcgtggagggtcataatgccaagacaaagccacgggaggagcagttcaacagcagctccgtggtg  
agcgtctcaccctgctgaccaggactggtgaaaggcaaggagtacaagtgcaaggctccaacaaaggcctcccag  
ccccatcgagaaaacctctccaaaacaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccggg  
aggagatgaccaagaaccaggctcagcctgacctgctgctcaaggctctaccacagcagatcgccgtggagtgga  
gagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacacctccatgctggactccgacggctcctctctctacagca  
agctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctctcatgctcgtgatgcatgaggctctgcacaaccact  
acacaca  
gaagagcctctccctgtctccgggtaaa

**Secuencia de ácidos nucleicos de V<sub>L</sub> (SEQ ID NO.: 26)**

gatatcgaactgaccagccgcttcagtgagcgttgaccaggtcagaccgcgatctcgtgtagcggcgat  
aatattggttctaagatgttcttggtaccagcagaaacccgggaggcgccagttcttgatattctgattctgagcgtccct  
caggcatcccgaacgcttagcggatccaacagcggcaacaccgcgaccctgaccattagcggcactcaggcggaag  
acgaagcggattattattgccagcttgggatggttctattctcgtgtgttgccggcgccacgaagtaaccgtcctaggtcag

5

**Secuencia de ácidos nucleicos de cadena ligera de longitud completa (SEQ ID NO.: 28)**

gatatcgaactgaccagccgcttcagtgagcgttgaccaggtcagaccgcgatctcgtgtagcggcgat  
aatattggttctaagatgttcttggtaccagcagaaacccgggaggcgccagttcttgatattctgattctgagcgtccct  
caggcatcccgaacgcttagcggatccaacagcggcaacaccgcgaccctgaccattagcggcactcaggcggaag  
acgaagcggattattattgccagcttgggatggttctattctcgtgtgttgccggcgccacgaagtaaccgtcctaggtcag

**10 C. Anticuerpo MOR 7480**

**Secuencia de aminoácidos de V<sub>H</sub> (SEQ ID NO.: 32)**

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGKIYP  
GDSYTNYSPSFQGVTVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGIFDYWGQGLT  
VTVSS

15

**Secuencia de aminoácidos de cadena pesada de longitud completa (IgG2) (SEQ ID NO.:33)**

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGKIYP  
GDSYTNYSPSFQGVTVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGIFDYWGQGLT  
VTVSSastkqpsvflapcsrstsestaalgclvdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssgylsissvtpssnfgt  
qytycnvdhkpstnkvdtkverkcceppcpappvagpsvflfpkpkdtlmisrtpevtcvvvdshedpevqfnwyvd  
gvevhnaktkpreeqfnstfrvsvltvhdwlngkeykckvsnkglpapiektisktkgqprepvytlppsreemtknq  
vsltlvkgfypsdiavewesngqpennyktpmldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsls  
pgk

20

**Secuencia de aminoácidos de V<sub>L</sub> (SEQ ID NO.:37)**

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQAPVVVIYQDKNRP  
SGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCATYTGFGSLAVFGGGTKLTVL

**25 Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa (SEQ ID NO 38):**

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQAPVVVIYQDKNRPSGIPE  
RFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCATYTGFGSLAVFGGGTKLTVLgqpkapsvtlfpp  
sseeIQankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvettpskqsnnyaassyisltpewkshrsycqvthegstv  
ektvaptecs

**30 Secuencia de ácidos nucleicos de V<sub>H</sub> (SEQ ID NO.:39)**

cagggtgcaattggttcagagcggcgcggaagtgaacccgggcaaacctgaaattagctgcaaggtt  
ccggatattcttttactattgattcttggtgcgccagatgcctgggaagggctcagtgatgggcaagatctatccg  
ggtgatagctataccaattattctccgagcttcaggccagggtgactattagcgggataaaagcattagcaccgctatctt  
caatggagcagcctgaaagcagcgatagccatgtattattgtgcgctggttatggtattttgattattggggccaaggc  
accctggtcaccgtctcctca

**Secuencia de ácidos nucleicos de cadena pesada de longitud completa (IgG2) (SEQ ID NO.: 41)**

cagggtcaattggtcagagcggcgcggaagtgaaaaaccggcgaaagcctgaaaattagctgcaaaggtccggat  
 attccttttctactattggatttctgggtgcgcatagctcgggaagggctcagtgatgggcaagatctatccgggtgat  
 agctataccaattattctccgagcttccagggccaggtgactattagcgcgataaaagcattagcaccgctatctcaatgg  
 agcagcctgaaagcgagcgatacggccatgtattattgtgcgctgggtatggatattttgattatggggccaaggcaacctg  
 gtcaccgtctcctcagcctccaccaagggccatcgtctccccctggcgccctgctccaggagcaacctccgagagcaca  
 gcggccctgggtgctcctgtaaggactactccccgaaccgggtgacgggtgctggaactcaggcgtctgaccagcgg  
 cgtgcacacctccccggctgctctacagtctcaggactctactccctcagcagcgtagtagccgtgccccccagcaactcg  
 gcaccagacctacacctgcaacgtagatcacaagccagcaacaccaaggtggacaagacagttgagcgcaaatgtt  
 gtgtcagtgcccaccgtgcccagcaccacctgtggcaggaccgtcagcttctctctcccccaaaaccaaggacacc  
 tcatgatctcccgaccctgaggtcagtgctggtgggtggcagtgagccagaagacccccgaggtccagttcaactggt  
 acgtggacggcgtggagggtcataatgccaagacaaagccacgggaggagcagttcaacagcactccgtgtggtcag  
 cgtcctcaccgtcgtgaccaggactggtgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctcaacaaggcctcccagcc  
 cccatcgagaaaaccatctcaaaaccaaggggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatccgggga  
 ggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctcctgtaaaaggcttctccccagcgacatgcctggtgaggggag  
 agcaatgggagcgggagaacaactacaagaccacacctccatgctggtaccgacggctcctctctctacagcaa  
 gctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccacta  
 cacacagaagagcctctcctgctcctcggtgtaa

5

**Secuencia de ácidos nucleicos de VL (SEQ ID NO.: 40)**

Gatatgaaactgaccagccgctcagtgagcgttgaccaggtcagaccgcgctatctcgtgtagcggcgat  
 aatattggtgatcagtagctcattggtaccagcagaaaccgggagggcagccagttgtgtgattatcaggataagaatcgt  
 cctcaggcatccggaaacgcttagcggatccaacagcggcaacaccgacccctgaccattagcggcactcaggcgg  
 aagacgaagcggattattatgctacttatactggtttgttctctgctggtttggcggcgacgaagtaaccgtccta

10 **Secuencia de ácidos nucleicos de cadena ligera de longitud completa (SEQ ID NO.: 42)**

gatatgaaactgaccagccgctcagtgagcgttgaccaggtcagaccgcgctatctcgtgtagcggcgat  
 aatattggtgatcagtagctcattggtaccagcagaaaccgggagggcagccagttgtgtgattatcaggataagaatcgt  
 cctcaggcatccggaaacgcttagcggatccaacagcggcaacaccgacccctgaccattagcggcactcaggcgg  
 aagacgaagcggattattatgctacttatactggtttgttctctgctggtttggcggcgacgaagtaaccgtccta

15

**D. Anticuerpo MOR 7480.1**

**Secuencia de aminoácidos de V<sub>H</sub> (SEQ ID NO.: 43):**

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGKIYP  
GDSYTNYSPSFQQVTVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGYGIFDYWGQGT  
 LVTVSS

20 **Secuencia de aminoácidos de cadena pesada de longitud completa (IgG2) (SEQ ID NO.: 44):**

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGLEWMGKIYPGDSY  
TNYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARGYGIFDYWGQGLTVTS  
Sastkgspsvflapcsrstsestaalgclvdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavllqssgylssovvtvpsnfgtqytcn  
vdhkpsntkvdkverkccecpappvagsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevqfnwyvdgvevh  
naktkpreeqfnstfrvsvltvvhqdwlngkeykckvsnkglpapiektisktkgqprepvytlppsreemtknqvsltlv  
kgfypsdiavewesngqpennykttppmlsdsgsflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk

**Secuencia de aminoácidos de VL (SEQ ID NO.: 45):**

5 SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSSGDNIGDQYAHWYQQKPGQSPVLVIYQDKNR  
PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCATYTGFGSLAVFGGGTKLTVL

**Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa (SEQ ID NO.: 46):**

10 SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSSGDNIGDQYAHWYQQKPGQSPVLVIYQDKNR  
PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCATYTGFGSLAVFGGGTKLTVLgqpka  
apsvltfppsseelqankatlvlclisdfypgavtvawkadsspvkagvettpskqsnkyaassylstpeqwkshrsysc  
qvthegstvektvaptecs

**Secuencia de ácidos nucleicos de VH (SEQ ID NO.:47):**

gaggtgcaattggttcagagcggcgcggaagtgaaaaaaccggcgaaagcctgaggattagctgcaaaggt  
tccggatattccttttctactattgatttctgggtgcccagatgcttgggaagggtctcgagtggaaggcaagatctatccg  
ggtagatagctataccaattattctccgagcttcagggccagggtgactattagcgcggataaaagcattagcaccgcgatctt  
caatggagcagcctgaaagcgagcgatacggccatgtattattgtgcgctggtatggtattttgattattggggccaaggc  
accctggtcaccgtctcctca

15 **Secuencia de ácidos nucleicos de cadena pesada de longitud completa (IgG2) (SEQ ID NO.: 49):**

gaggtgcaattggttcagagcggcgcggaagtgaaaaaaccggcgaaagcctgaggattagctgcaaaggt  
tccggatattccttttctactattgatttctgggtgcccagatgcttgggaagggtctcgagtggaaggcaagatctatccg  
ggtagatagctataccaattattctccgagcttcagggccagggtgactattagcgcggataaaagcattagcaccgcgatctt  
caatggagcagcctgaaagcgagcgatacggccatgtattattgtgcgctggtatggtattttgattattggggccaaggc  
accctggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggccatcggtctccccctggcgccctgctccaggagcaccctccgaga  
gcacagcggccctgggtgcttcaaggactactccccgaaaccggtgacggtgctggaactcaggcgtctgacc  
agcggcgtgcacacctccccggtgctctacagtctcaggactctactccctcagcagcgtagtagcctgcccctcagca  
acttcggcaccagacctacacctgcaactgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagacagttgagcgca  
aatgtgtgctgagtgcccaccgtgcccagcaccctgtggcaggaccgtcagctctcctctcccccaaaaaccaagga  
caccctcatgatccccggaccctgagggtcagtgctggtgggagcgtgagccaagaagaccggaggtccagttca  
actggtacgtggcggcgtggagggtcataatgccaagacaaagccacgggaggagcagttcaacagcagctccgtgt  
ggtagcgtcctcaccgtcgtgaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaggcctc  
ccagccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcc  
cgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgtaaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagt  
gggagagcaatgggagcgggagaacaactacaagaccacacctccatgctggactccgacggctcctctctctctac  
agcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaa  
ccactacacagaagagcctctccctgctccgggtaaa

20 **Secuencia de ácidos nucleicos de VL (SEQ ID NO.:48):**

agctacgagctgaccagccccagcgtgtccgtgagccctggccagaccgccagcatcacctgcagcggc  
gacaacatcggcgaccagtagccccactggtatcagcagaagcccgccagagccccgtgctggtgatctaccaggac  
aagaaccggcccagcggcatccccgagcgggtcagcggcagcaacagcggcaacaccgccaccctgaccatcagcg  
gcaccagggccatggacgaggccgactactactgcgccacctacaccggcttcggcagcctggccggtggtcggcggagg  
gaccaagctgaccgtccta

**Secuencia de ácidos nucleicos de cadena ligera de longitud completa (SEQ ID NO.: 50):**

agctacgagctgaccagccccagcgtgtccgtgagccctggccagaccgccagcatcacctgcagcggcgacaac  
atcggcgaccagtagccccactggtatcagcagaagcccgccagagccccgtgctggtgatctaccaggacaagaac  
cggcccagcggcatccccgagcgggtcagcggcagcaacagcggcaacaccgccaccctgaccatcagcggcaccca  
ggccatggacgaggccgactactactgcgccacctacaccggcttcggcagcctggccggtggtcggcggaggaccaag  
ctgaccgtcctaggtcagcccaagggtgccccctcgtgtaactctgttccaccctcctctgaggagctcaagccaacaagg  
ccacactggtgtgtcataagtgacttctaccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagccccgtcaagg  
cgggagtgagaccaccacacctccaacaagaacaacaagtagcggccagcagctacctgagcctgacgcct  
gagcagtggaagtccacagaagctacagctgcccaggtcaccgcatgaaggaggaccctgggagaagacagtggtcccc  
tacagaatgtta

5

**E. Anticuerpo MOR 7480.2**

**Secuencia de aminoácidos de V<sub>H</sub> (SEQ ID NO.: 43): (igual que MOR-7480.1)**

10

**Secuencia de aminoácidos de cadena pesada de longitud completa (IgG2) (SEQ ID NO.: 44): (igual que IgG2 MOR-7480.1)**

**Secuencia de aminoácidos de V<sub>L</sub> (SEQ ID NO.: 51):**

15

SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQSPVVVIYQDKNR  
PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCATYTGFGSLAVFGGGTKLTVL

**Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa (SEQ ID NO 52):**

SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQSPVVVIYQDKNRPSGIP  
ERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCATYTGFGSLAVFGGGTKLTVLgqpkaapsvtlf  
ppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvettpskqsnkyaassylsitpeqwkshrsyscvtheg  
stvektvaptecs

20

**Secuencia de ácidos nucleicos de V<sub>H</sub> (SEQ ID NO.:47): (igual que MOR-7480.1)**

**Secuencia de ácidos nucleicos de cadena pesada de longitud completa (IgG2) (SEQ ID NO.: 49): (igual que IgG2 MOR-7480.1)**

25

**Secuencia de ácidos nucleicos de V<sub>L</sub> (SEQ ID NO.: 53):**

agctacgagctgaccagccccagcgtgtccgtgagccctggccagaccgccagcatcacctgcagcggc  
gacaacatcggcgaccagtagccccactggtatcagcagaagcccgccagagccccgtgctggtgatctaccaggac  
aagaaccggcccagcggcatccccgagcgggtcagcggcagcaacagcggcaacaccgccaccctgaccatcagcg  
gcaccagggccatggacgaggccgactactactgcgccacctacaccggcttcggcagcctggccggtggtcggcggagg  
gaccaagctgaccgtccta

30

**Secuencia de ácidos nucleicos de cadena ligera de longitud completa (SEQ ID NO.: 54):**

agctacgagctgaccagccccagcgtgtccgtgagccctggccagaccgacatcacctgcagggcgacaac  
 atcggcgaccagtagcccaactggtatcagcagaagcccgccagagccccgtggtgatctaccaggacaagaac  
 cggcccagcggcatccccgagcgggtcagcggcagcaacagcggcaacaccgcccaccctgacatcagcggcacc  
 ggccatggacgaggccgactactactcgccaacctaccggcttcggcagcctggcgtggtcggcgagggaaccaag  
 ctgaccgtcctaggtcagcccaaggctgccccctcgggtcactctgttcccaccctcctctgaggagctcaagccaagaag  
 ccacactggtgtctcataagtacttaccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagccccgtcaagg  
 cgggagtgagaccaccacacctcaacaagaacaagaagtaacgagcagcagctacctgagcctgacgcct  
 gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgcccaggtcacgcatgaaggagaccggtggagaagacagtgggccc  
 tacagaatgtca

5 **F. Anticuerpo MOR-7483**

**Secuencia de aminoácidos de V<sub>H</sub> (SEQ ID NO.: 32): (Igual que MOR 7480)**

10 **Secuencia de aminoácidos de cadena pesada de longitud completa (IgG2) (SEQ ID NO.: 33): (Igual que IgG2 MOR 7480 )**

**Secuencia de aminoácidos de V<sub>L</sub> (SEQ ID NO.: 56):**

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQAPVVVIYQDKNRP  
SGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCSTYTFVGF~~TT~~VFGGGTKLTVL

15 **Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa (SEQ ID NO: 57)**

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQAPVVVIYQDKNRP  
SGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCSTYTFVGF~~TT~~VFGGGTKLTVLgqpk  
 aapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvettpskqsnkyaassylsltpqwkshrsyscqv  
 t  
 hegstvektvaptecs

20 **Secuencia de ácidos nucleicos de V<sub>H</sub> (SEQ ID NO.: 39): (Igual que MOR 7480)**

**Secuencia de ácidos nucleicos de cadena pesada de longitud completa (IgG2) (SEQ ID NO.: 41): (Igual que IgG2 MOR 7480)**

25 **Secuencia de ácidos nucleicos de V<sub>L</sub> (SEQ ID NO.: 58):**

Gatatcgaactgaccagccgcttcagtgagcgtgaccaggtcagaccgcgctatctcgtgtagcggcgat  
 aatattggtgatcagtagctcattggtaccagcagaaaccgggagcggccagttgtgtgattatcaggataagaatcgt  
 ccctcaggcatcccggaacgcttagcggatccaacagcggcaacaccgacccctgaccattagcggcactcaggcgg  
 aagacgaagcggattattgctctactatactttgtgtgttactactgtgttggcggcgacgaagtaaccgtccta

**Secuencia de ácidos nucleicos de cadena ligera de longitud completa (SEQ ID NO.: 59):**

Gatatcgaactgaccagccgcttcagtgagcgtgaccaggtcagaccgcgctatctcgtgtagcggcgataatattg  
 gtgatcagtagctcattggtaccagcagaaaccgggagcggccagttgtgtgattatcaggataagaatcgtccctca  
 ggcatcccggaaacgcttagcggatccaacagcggcaacaccgacccctgaccattagcggcactcaggcgggaagac  
 gaagcggattattgctctactatactttgtgtgttactactgtgttggcggcgacgaagtaaccgtcctaggtcagcc  
 caaggctgccccctcgtcactctgttcccaccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtcataa  
 gtgacttaccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtgagaccacca  
 caccctcaacaagaacaacaagtaacgagcagcagctacctgagcctgagcctgagcagtggaagtcaccaca  
 gaagctacagctgcccaggtcacgcatgaaggagcaccgtggagaagacagtgggcccctacagaatgttca

30 **G. Anticuerpo MOR-7483.1**

**Secuencia de aminoácidos de V<sub>H</sub> (SEQ ID NO.: 43): (igual que MOR 7480.1)**

5 **Secuencia de aminoácidos de cadena pesada de longitud completa (IgG2) (SEQ ID NO.: 44): (igual que IgG2 MOR-7480.1)**

**Secuencia de aminoácidos de V<sub>L</sub> (SEQ ID NO.: 60):**

10 SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQSPVLVIYQDKNR  
PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCSTYTFVGFTTVFGGGTKLTVL

**Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa (SEQ ID NO.: 61):**

15 DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQAPVVVIYQDKNRPSGIPE  
RFGSGNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCSTYTFVGFTTVFGGGTKLTVLgqpkapsvltfpp  
sseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvettpskqsnnyaassylsitpeqwkshrsyscqvthegstv  
ektvaptecs

15 **Secuencia de ácidos nucleicos de V<sub>H</sub> (SEQ ID NO.: 47): (igual que MOR-7480.1)**

**Secuencia de ácidos nucleicos de cadena pesada de longitud completa (IgG2) (SEQ ID NO.: 49): (igual que IgG2 MOR-7480.1)**

20 **Secuencia de ácidos nucleicos de V<sub>L</sub> (SEQ ID NO.: 62):**

Agctacgagctgaccagccccccagcgtgtccgtgagccctggccagaccgcccagcatcacctgcagcggc  
gacaacatcggcgaccagtagccactggtatcagcagaagcccgccagagccccgtgctggtgatctaccaggac  
aagaaccggcccagcggcatccccgagcgggtcagcggcagcaacagcggcaacaccgccaccctgaccatcagcg  
gcaccaggccatggacgaggccgactactactgctctactatactttgttggtttactactgtgttcggcggagggaccaa  
gctgaccgtccta

25 **Secuencia de ácidos nucleicos de cadena ligera de longitud completa (SEQ ID NO.: 63):**

agctacgagctgaccagccccccagcgtgtccgtgagccctggccagaccgcccagcatcacctgcagcggcgacaac  
atcggcgaccagtagccactggtatcagcagaagcccgccagagccccgtgctggtgatctaccaggacaagaac  
cggcccagcggcatccccgagcgggtcagcggcagcaacagcggcaacaccgccaccctgaccatcagcggcaccaca  
ggccatggacgaggccgactactactgctctactatactttgttggtttactactgtgttcggcggagggaccaaagctgacc  
gtcctaggtcagcccaaggctgccccctcgtcactctgttcccaccctcctctgaggagctcaagccaacaagccacac  
tggtgtgtctcataagtactctaccgggagccgtgacagtgccctggaaggcagatagcagccccgtaaggcggga  
gtggagaccaccacacctccaaacaagcaacaagaagtaacggccagcagctacctgagcctgacgctgagca  
gtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaaggagcaccgtggagaagacagtgcccctacag  
aatgttca

**H. Anticuerpo MOR-7483.2**

30 **Secuencia de aminoácidos de V<sub>H</sub> (SEQ ID NO.: 43): (igual que MOR-7480.1)**

**Secuencia de aminoácidos de cadena pesada de longitud completa (IgG2) (SEQ ID NO.:44): (igual que IgG2 MOR-7480.1)**

35 **Secuencia de aminoácidos de V<sub>L</sub> (SEQ ID NO.: 64):**

SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQSPVVVIYQDKNR  
PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCSTYTFVGFTTVFGGGTKLTVL

40 **Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa (SEQ ID NO.: 65):**

SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQSPVVVIYQDKNRPSGIP  
ERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCSTYTFVGF~~TTV~~FGGGTKLTVLgqpkapsvtlfp  
psseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvettpskqsnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegst  
vektvaptecs

**Secuencia de ácidos nucleicos de V<sub>H</sub> (SEQ ID NO.: 47): (igual que MOR-7480.1)**

5 **Secuencia de ácidos nucleicos de cadena pesada de longitud completa (IgG2) (SEQ ID NO.: 49): (igual que IgG2 MOR-7480.1)**

**Secuencia de ácidos nucleicos de V<sub>L</sub> (SEQ ID NO.: 66):**

10 agctacgagctgaccagccccccagcgtgtccgtgagccctggccagaccgccagcatcacctgcagcggc  
gacaacatcggcgaccagtacgcccactggtatcagcagaagcccggccagagccccgtggtggtgatctaccaggac  
aagaaccggcccagcggcatccccgagcgggtcagcggcagcaacagcggcaacaccgccaccctgaccatcagcg  
gcaccaggccatggacgaggccgactactactgctctactatactttgtggtttactactgtgttcggcggaggacc  
gctgaccgtccta

**Secuencia de ácidos nucleicos de cadena ligera de longitud completa (SEQ ID NO.: 67):**

agctacgagctgaccagccccccagcgtgtccgtgagccctggccagaccgccagcatcacctgcagcggcgacaac  
atcggcgaccagtacgcccactggtatcagcagaagcccggccagagccccgtggtggtgatctaccaggacaagaac  
cggcccagcggcatccccgagcgggtcagcggcagcaacagcggcaacaccgccaccctgaccatcagcggcacc  
ggccatggacgaggccgactactactgctctactatactttgtggtttactactgtgttcggcggaggacc  
gtcctaggtcagccaaggctgccccctcgtcactctgttcccacccctctgaggagctcaagccaacaaggccacac  
tgggtgtctcataagtactctaccgggagccgtgacagtgccctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcggga  
gtggagaccaccacccctcaaaacaagcaacaacaagtaacggccagcagctactgagcctgacgctgagca  
gtggaagtcccacagaagctacagctccaggctacgcgatgaaggagcaccgtggagaagacagtggcccctacag  
15 aatgtca

**I. Secuencia de aminoácidos de 4-1BB humano (SEQ ID NO: 68):**

mgnsycnivatlilvlnfertrslqdpncnpgatfcdnrrnqicspcppnsfssaggqrtcdicrqckgvfrtrkecs  
stnaecdctpgfhclgagcsmceqdkqgqeltkkgckdcccgtfndqkrigicrpwtncslgksvlvngtkerdrvvcgps  
padlspgassvtppaparepghspqiiisfflaltstallfflflrfsvvkrgrklllyifkqpfmrpvqtteedgcscrfeeeeegg  
20 cel

**J. Secuencia de aminoácidos de la región constante de IgG1 humana (SEQ ID NO: 69):**

astkgpsvflapsskstsggtaalgclvkdypcvptvswngaltsgvhtfpavlsqssglyslssvvtvpssslgtq  
tyicvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtccppapellggpsvflfppkpdltlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnwy  
vdgvevhnaktkpreeqnystyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepvytlppsreemtk  
nqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhhealhhnytqkslsl  
25 spgk

**K. Secuencia de ácidos nucleicos de la región constante de IgG1 humana (SEQ ID NO: 70):**

25

GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCT  
CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT  
GACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGT  
GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGCCCTCCAG  
CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA  
AGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCG  
TGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAC  
CAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC  
GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG  
TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGT  
GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG  
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC  
CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG  
ATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGA  
CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCAGC  
CCTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGG  
CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT  
CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA

**L. Secuencia de aminoácidos de la región constante de IgG2 humana (SEQ ID NO: 71)**

astkgpsvfplapcsrstsestaalgclvdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavllqssglyslssvvtvpsnfgtq  
tytcnvdhkpsntkvdktkverkcvecppcpappvagpsvflfppkpdllmisrtpevtcvvvdvshedpevqfnwyvdg  
vevhnaktkpreeqfnstfrvsvltvvhqdwlngkeykckvsnkglpapiektisktkgqprepvytlppsreemtknqvs  
ltclvkgfypsdiavewesngqpennyktpmldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealthnhytqkslslspg  
k

5

**M. Secuencia de ácidos nucleicos de la región constante de IgG2 humana (SEQ ID NO: 72):**

GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCT  
CCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT  
GACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGT  
GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGCCCTCCAG

10

CAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCA  
AGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCACCGTGCCCAGC  
ACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCC  
TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGA  
AGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC  
AAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCC  
TCACCGTCGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC  
CAACAAAGGCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGC  
CCCAGAAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA  
CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTG  
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACAACAAGACCACACCTCCCATGC  
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG  
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA  
CTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA

**N. Secuencia de aminoácidos de la región constante de cadena ligera lambda humana (SEQ ID NO: 73):**

gqpkapsvtlfpssseelqankatlvlclisdfypgavtvawkadsspvkagvettpskqsnkyaassyisltp  
eqwkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

5

**O. Secuencia de ácidos nucleicos de la región constante de cadena ligera lambda humana (SEQ ID NO: 74):**

GGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCACCCTCCTCTGAGGAGC  
TTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCC  
GTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACC  
ACCACACCTCCAAACAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCT  
GACGCCTGAGCAGTGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAA  
GGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTCA

10

**P. ANTICUERPO P-Cadherina (g-194-g09 o anti-P-cadherina1)**

**Secuencia de aminoácidos de H-CDR1 (SEQ ID NO: 75):**

15 SYAMS

**Secuencia de aminoácidos de H-CDR2 (SEQ ID NO: 76):**

20 AISGSGGSTYYADSVKG

**Secuencia de aminoácidos de H-CDR3 (SEQ ID NO: 77):**

TNSAKFDP

**Secuencia de aminoácidos de L-CDR1 (SEQ ID NO: 78):**

TGTSNDVGAYNYVS

**Secuencia de aminoácidos de L-CDR2 (SEQ ID NO: 79):**

30 EVNKRPS

**Secuencia de aminoácidos de L-CDR3 (SEQ ID NO: 80):**

35 SSYTMGSTFM L

**Secuencia de aminoácidos de V<sub>H</sub> (SEQ ID NO: 81):**

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG  
 SGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTNSAKFDPWGQGT  
 MVTVSS

5

**Secuencia de aminoácidos de V<sub>L</sub> (SEQ ID NO: 82):**

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSNDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMISEVN  
 KRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTMGSTFMLFGGGTKLTVL

10

**Secuencia de aminoácidos de la región constante de la cadena pesada (SEQ ID NO: 83):**

astkgspsvfplapsskstsggtaalgclvdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlgssglyslssvvtvpssslgtq  
 tyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtccppcapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpvctvvvdvshedpevkfnwy  
 vdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwingkeykckvsnkalpapietiskakgqprepvytlppsreemtk  
 nqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsl  
 spgk

15

**Secuencia de aminoácidos de la región constante de la cadena ligera (SEQ ID NO: 84):**

gqpkaapsvtlfpssseelqankatlvcldisfygavtvawkadsspvkagvettpskqsnkyaassylsltp  
 eqwkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

**Listado de secuencias**

- 20 <110> Pfizer Inc.  
Sharp, Leslie Lynne
- <120> Combinaciones de anticuerpos anti-4-1BB y anticuerpos inductores de ADCC para el tratamiento del cáncer
- 25 <130> PC71799A
- <160> 84
- <170> PatentIn versión 3.4
- 30 <210> 1  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens
- 35 <400> 1

Asn Ser Tyr Ala Ile Ser  
 1 5

- 40 <210> 2  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

- 45 <400> 2

Gly Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
 1 5 10 15

Gly

ES 2 724 801 T3

<210> 3  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 3

Arg Lys Asn Glu Glu Asp Gly Gly Phe Asp His  
 1 5 10

10

<210> 4  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 4

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Lys Asn Glu Glu Asp Gly Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

20

<210> 5  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

25

<400> 5

ES 2 724 801 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Lys Asn Glu Glu Asp Gly Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

ES 2 724 801 T3

	115		120		125														
Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu				
	130					135					140								
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp				
145					150					155					160				
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu				
				165					170					175					
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser				
			180					185					190						
Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro				
		195					200					205							
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu				
	210					215					220								
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu				
225					230					235					240				
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu				
				245					250					255					
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln				
			260					265					270						
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys				
		275					280					285							
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu				
	290					295					300								
Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys				
305					310					315					320				
Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys				
				325					330					335					
Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser				
			340					345					350						
Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys				
		355					360					365							

ES 2 724 801 T3

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

<210> 6  
 <211> 11  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 6

10 Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala Ser  
 1 5 10

<210> 7  
 <211> 7  
 15 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 7

20 Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser  
 1 5

<210> 8  
 <211> 10  
 25 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 8

30 Gln Thr Trp Asp Gly Thr Leu His Phe Val  
 1 5 10

<210> 9  
 <211> 107  
 35 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 9

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

ES 2 724 801 T3

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Thr Leu His Phe  
 85 90 95

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

<210> 10

<211> 213

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

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

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Gly Thr Leu His Phe  
 85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala  
 115 120 125

10

ES 2 724 801 T3

Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala  
 130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val  
 145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser  
 165 170 175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr  
 180 185 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala  
 195 200 205

Pro Thr Glu Cys Ser  
 210

5 <210> 11  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 11

caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60  
 agctgcaaag cctccggagg cacttttaat tcttatgcta tttcttggt gcgccaagcc 120  
 cctgggcagg gtctcgagtg gatgggagg atcattccgg gttttggcac tgcgaattac 180  
 gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240  
 atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaagaat 300  
 10 gaggaggatg gtggttttga tcattggggc caaggcacc cggtgacggt tagctca 357

15 <210> 12  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 12

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60  
 tcgtgtagcg gcgataatct tggtgattat tatgcttctt ggtaccagca gaaacccggg 120  
 caggcgcag ttcttgatg ttatgatgat tctaactcgc cctcaggcat cccggaacgc 180  
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240  
 gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatggtactc ttcattttgt gtttgccggc 300  
 20 ggcacgaagt taaccgttct t 321

25 <210> 13  
 <211> 1335  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 13

ES 2 724 801 T3

caggtgcaat tggttcagtc tggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagt 60  
 agctgcaaa cctccggagg cacttttaat tcttatgcta tttcttgggt gcgccaagcc 120  
 cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcggt atcattccgg gttttggcac tgcgaattac 180  
 gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240  
 atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggcctgtg attattgcgc gcgtaagaat 300  
 gaggaggatg gtggttttga tcattggggc caaggcacc tggtgacggt tagctcagcc 360  
 tccaccaagg gcccatcggc ctccccctg gcgcctgct ccaggagcac ctccgagagc 420  
 acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480  
 aactcagcgc ctctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtccctcagga 540  
 ctctactccc tcagcagcgt agtgaccgtg ccctccagca acttcggcac ccagacctac 600  
 acctgcaacg tagatcacia gccagcaac accaagtggt acaagacagt tgagcgcгаа 660  
 tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc 720  
 ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccgga ccctgaggt cacgtgcgtg 780  
 gtggtggacg tgagccacga agaccccag gtccagtca actggtacgt ggacgcgctg 840  
 gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 900  
 gtcagcgtcc tcaccgtcgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag 960  
 gtctccaaca aaggcctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaac caaagggcag 1020  
 ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1080  
 gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccctcagc acatcgccgt ggagtgggag 1140  
 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1200  
 tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260  
 ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacacagaa gagcctctcc 1320  
 ctgtctccgg gtaaa 1335

<210> 14  
 <211> 639  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 14

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60  
 tcgtgtagcg gcgataatct tggtgattat tatgcttctt ggtaccagca gaaaccggg 120  
 caggcgcag ttcttgtgat ttatgatgat tctaactgct cctcaggcat cccggaacgc 180  
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgag accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240  
 gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatggtactc ttcattttgt gtttggcggc 300  
 ggcacgaagt taaccgttct tggtcagccc aaggctgccc cctcgggtcac tctgttccca 360  
 ccctcctctg aggagcttca agccaacaag gccacactgg tgtgtctcat aagtgacttc 420  
 taccggggag ccgtgacagt ggctggaag gcagatagca gcccgtcaa ggcgggagtg 480  
 gagaccacca caccctcaa acaagcaac aacaagtacg cggccagcag ctacctgagc 540  
 ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct gccagggtcac gcatgaaggg 600  
 agcaccgtgg agaagacagt ggcccctaca gaatgttca 639

10

<210> 15

ES 2 724 801 T3

<211> 6  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

5 <400> 15

Ser Asp Tyr Tyr Met His  
1 5

<210> 16  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

15 <400> 16

Val Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1 5 10 15

Gly

<210> 17  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 17

25 Arg Leu Tyr Ala Gln Phe Glu Gly Asp Phe  
1 5 10

<210> 18  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 18

ES 2 724 801 T3

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

<210> 19  
 <211> 444  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 19

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

10

ES 2 724 801 T3

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
 115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly  
 130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
 145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
 165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
 180 185 190

Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser  
 195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys  
 210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
 245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe  
 260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 290 295 300

Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr  
 325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
 340 345 350

ES 2 724 801 T3

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440

<210> 20  
 <211> 11  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 20

10 Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Tyr Val Ser  
 1 5 10

<210> 21  
 <211> 7  
 15 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 21

20 Ser Asp Ser Glu Arg Pro Ser  
 1 5

<210> 22  
 <211> 10  
 25 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 22

30 Gln Ser Trp Asp Gly Ser Ile Ser Arg Val  
 1 5 10

<210> 23  
 <211> 107  
 35 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 23

ES 2 724 801 T3

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

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

5

<400> 24

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

10

ES 2 724 801 T3

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala  
 115 120 125

Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala  
 130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val  
 145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser  
 165 170 175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr  
 180 185 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala  
 195 200 205

Pro Thr Glu Cys Ser  
 210

5 <210> 25  
 <211> 354  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 25

cagggtcaat tgggtgaaag cggcgcgccg ctggtgcaac cggcgcgccag cctgcgtctg 60  
 agctgcgccc cctccgatt tacctttct gattattata tgcattgggt gcgccaagcc 120  
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgtt atctctggt ctggtagcaa tacctattat 180  
 gcggatagcg tgaagagccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgccc gcgtctttat 300  
 10 gctcagtttg aggggtgattt ttggggccaa ggcaccctgg tgacggtag ctca 354

15 <210> 26  
 <211> 327  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 26

gatatcgaac tgaccagacc gccttcagt agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60  
 tcgtgtagcg gcgataatat tggttctaag tatgtttctt ggtaccagca gaaacccggg 120  
 caggcgccag ttcttgatg ttattctgat tctgagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180  
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240  
 20 gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg gatggttcta tttctcgtgt gtttgccggc 300  
 ggcacgaagt taaccgtcct aggtcag 327

25 <210> 27  
 <211> 1332  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

ES 2 724 801 T3

<400> 27

caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60  
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct gattattata tgcattgggt gcgccaagcc 120  
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt atctctggtt ctggtagcaa tacctattat 180  
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgtt attattgcgc gcgtctttat 300  
 gctcagtttg agggtgattt ttggggccaa ggcaccctgg tgacggtag ctcagcctcc 360  
 accaagggcc catcgtctt ccccctggcg ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca 420  
 gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 480  
 tcaggcgtc tgaccagcgg cgtgcacacc ttccccgctg tcctacagtc ctcaggactc 540  
 tactccctca gcagcgtagt gaccgtgcc tccagcaact tcggcaccca gacctacacc 600  
 tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc aagggtgaca agacagttga gcgcaaatgt 660  
 tgtgtcgagt gccaccctg cccagcacca cctgtggcag gaccgtcagt ctctctctc 720  
 cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggacc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780  
 gtggacgtga gccacgaaga ccccgagtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 840  
 gtgcataatg ccaagacaaa gccacgggag gagcagttca acagcacgtt ccgtgtggtc 900  
 agcgtcctca ccgtcgtgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtc 960  
 tccaacaaag gcctcccagc ccccatcgag aaaacctct ccaaaaccaa agggcagccc 1020  
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080  
 agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140  
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acacctcca tgctggactc cgacggctcc 1200  
 ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtctc 1260  
 tcatgctcgg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320  
 tctccgggta aa 1332

5

<210> 28  
 <211> 327  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

10

<400> 28

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgcaac caggtcagac cgcgcgtatc 60  
 tcgtgtagcg gcgataatat tggttctaag tatgtttctt ggtaccagca gaaacccggg 120  
 caggcgcag ttcttctgat ttattctgat tctgagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180  
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240  
 gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg gatggttcta tttctcgtgt gtttggcggc 300  
 ggcacgaagt taaccgtcct aggtcag 327

15

<210> 29  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 29

ES 2 724 801 T3

Ser Thr Tyr Trp Ile Ser  
1 5

5 <210> 30  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

10 <400> 30

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

Gly

15 <210> 31  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 31

20 Arg Gly Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr  
1 5

25 <210> 32  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 32

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 33

ES 2 724 801 T3

<211> 442  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5 <400> 33

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala



ES 2 724 801 T3

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 370 375 380

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440

5 <210> 34  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 34

10 Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp Gln Tyr Ala His  
 1 5 10

<210> 35  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 15 <213> Homo sapiens  
 <400> 35

20 Gln Asp Lys Asn Arg Pro Ser  
 1 5

<210> 36  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 25 <213> Homo sapiens  
 <400> 36

30 Ala Thr Tyr Thr Gly Phe Gly Ser Leu Ala Val  
 1 5 10

<210> 37  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 35 <213> Homo sapiens  
 <400> 37

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

ES 2 724 801 T3

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Tyr Thr Gly Phe Gly Ser Leu  
 85 90 95

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

<210> 38  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 38

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

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Tyr Thr Gly Phe Gly Ser Leu  
 85 90 95

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

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln  
 115 120 125

10

ES 2 724 801 T3

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly  
 130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly  
 145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala  
 165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser  
 180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val  
 195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 210

5 <210> 39  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 39

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gttccggata ttccttttct acttattgga tttcttgggt gcgccagatg 120  
 cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcaag atctatccgg gtgatagcta taccaattat 180  
 tctccgagct ttcagggcca ggtgactatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240  
 cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgtgc gcgtggttat 300  
 10 ggtatttttg attattgggg ccaaggcacc ctggtcaccg tctcctca 348

15 <210> 40  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 40

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60  
 tcgtgtagcg gcgataatat tggatgatcag tatgctcatt ggtaccagca gaaaccggg 120  
 caggcgcag ttgttgatg ttatcaggat aagaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180  
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccggg accctgacca ttagcggcac tcagcggaa 240  
 gacgaagcgg attattattg cgctacttat actggttttg gttctcttgc tgtgtttggc 300  
 20 ggcggcacga agttaaccgt ccta 324

25 <210> 41  
 <211> 1326  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 41

ES 2 724 801 T3

cagggtcaat tggttcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gttccgata ttcctttct acttattgga tttcttgggt gcgccagatg 120  
 cctgggaagg gtctcgagt gatgggcaag atctatccgg gtgatagcta taccaattat 180  
 tctccgagct ttcaggcca ggtgactatt agcgcgata aaagcattag caccgcgtat 240  
 cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgt acggccatgt attattgtgc gcgtggttat 300  
 ggtatTTTTG attattgggg ccaaggcacc ctggtcaccg tctcctcagc ctccaccaag 360  
 ggcccacg tcttccccct ggcgccctgc tccaggagca cctccgagag cacagcggcc 420  
 ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc gaaccggtga cgggtgctgt gaactcaggc 480  
 gctctgacca gggcgtgca caccttcccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540  
 ctcagcagcg tagtgaccgt gccctccagc aacttcggca cccagaccta cacctgcaac 600  
 gtagatcaca agcccagcaa caccaagggt gacaagacag ttgagcga atgttgtgtc 660  
 gagtgccac cgtgccagc accacctgtg gcaggaccgt cagtcttct cttccccca 720  
 aaaccaagg acaccctcat gatctcccg acccctgagg tcacgtgctg ggtggtggac 780  
 gtgagccacg aagaccocga ggtccagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 840  
 aatgccaaga caaagccacg ggaggagcag ttcaacagca cgttccgtgt ggtcagcgtc 900  
 ctcaccgtcg tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 960  
 aaaggcctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaa ccaagggca gccccgagaa 1020  
 ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 1080  
 acctgcctgg tcaaaggctt ctaccctcagc gacatcgcg tggagtggga gagcaatggg 1140  
 cagccggaga acaactaaa gaccacacct cccatgctgg actccgacgg ctcttcttc 1200  
 ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc 1260  
 tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacacaga agagcctctc cctgtctccg 1320  
 ggtaaa 1326

<210> 42  
 <211> 324  
 5 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 42

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagt agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60  
 10 tcgtgtagcg gcgataatat tggatgacg tatgctcatt ggtaccagca gaaaccggg 120  
 caggcgcag ttgttggat ttatcaggat aagaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180  
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgag accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240  
 gacgaagcgg attattattg cgctacttat actggttttg gttctcttgc tgtgtttggc 300  
 ggcggcacga agttaaccgt ccta 324

<210> 43  
 <211> 116  
 15 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 43

ES 2 724 801 T3

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 44  
<211> 442  
5 <212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 44

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

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

10

ES 2 724 801 T3

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Lys Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Gly Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100 105 110  
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala  
 115 120 125  
 Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu  
 130 135 140  
 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly  
 145 150 155 160  
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser  
 165 170 175  
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe  
 180 185 190  
 Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr  
 195 200 205  
 Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro  
 210 215 220  
 Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 225 230 235 240  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 245 250 255  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp  
 260 265 270  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 275 280 285

ES 2 724 801 T3

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val  
 290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 305 310 315 320

Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly  
 325 330 335

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu  
 340 345 350

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 355 360 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 370 375 380

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440

<210> 45  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 45

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

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

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

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

10

ES 2 724 801 T3

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Tyr Thr Gly Phe Gly Ser Leu  
85 90 95

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

<210> 46

<211> 214

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

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

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Tyr Thr Gly Phe Gly Ser Leu  
85 90 95

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

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln  
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly  
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly  
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala  
165 170 175

10

ES 2 724 801 T3

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser  
 180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val  
 195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 210

5 <210> 47  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 47

gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaggatt 60  
 agctgcaaag gttccggata ttccttttct acttattgga tttcttgggt gcgccagatg 120  
 cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcaag atctatccgg gtgatagcta taccaattat 180  
 tctccgagct ttcagggcca ggtgactatt agcgcggata aaagcattag caccgcgat 240  
 cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgtgc gcgtggttat 300  
 10 ggtatTTTTg attattgggg ccaaggcacc ctggtcaccg tctcctca 348

15 <210> 48  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 48

agctacgagc tgaccagacc cccagcgtg tccgtgagcc ctggccagac cgccagcatc 60  
 acctgcagcg gcgacaacat cggcgaccag tacgcccact ggtatcagca gaagcccggc 120  
 cagagccccg tgctggtgat ctaccaggac aagaaccggc ccagcggcat ccccgagcgg 180  
 ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg 240  
 gacgaggccg actactactg cgccacctac accggcttcg gcagcctggc cgtgttcggc 300  
 20 ggagggacca agctgaccgt ccta 324

25 <210> 49  
 <211> 1326  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 49

gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaggatt 60  
 agctgcaaag gttccggata ttccttttct acttattgga tttcttgggt gcgccagatg 120  
 cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcaag atctatccgg gtgatagcta taccaattat 180

ES 2 724 801 T3

tctccgagct ttcagggcca ggtgactatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240  
 cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgtgc gcgtggttat 300  
 ggtatTTTTG attattgggg ccaaggcacc ctggtcaccg tctcctcagc ctccaccaag 360  
 ggcccatcgg tcttccccct ggcgccctgc tccaggagca cctccgagag cacagcggcc 420  
 ctgggctgcc tggTcaagga ctacttcccc gaaccggTga cggtgtcgtg gaactcaggc 480  
 gctctgacca ggggcgtgca caccttcccc gctgtcctac agtctcagg actctactcc 540  
 ctcagcagcg tagtgaccgt gccctccagc aacttcggca cccagaccta cacctgcaac 600  
 gtagatcaca agcccagcaa caccaaggTg gacaagacag ttgagcGcaa atgttgtgtc 660  
 gagtgccac cgtgcccagc accacctgtg gcaggaccgt cagtcttctt cttccccca 720  
 aaaccaagg acaccctcat gatctcccg acccctgagg tcacgtgcgt gTggtggac 780  
 gtgagccacg aagaccCGa ggtccagTtC aactggTacg tggacggcgt ggaggtgcat 840  
 aatgccaaga caaagccacg ggaggagcag ttcaacagca cgttccgtgt ggtcagcgtc 900  
 ctcaccgtcg tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtGcaa ggtctccaac 960  
 aaaggcctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaa ccaaggGca gccccgagaa 1020  
 ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 1080  
 acctgcctgg tcaaaggctt ctacccagc gacatcgccg tggagTgga gagcaatggg 1140  
 cagccggaga acaactaaa gaccacacct cccatgctgg actccgacgg ctcttcttc 1200  
 ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1260  
 tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacacaga agagcctctc cctgtctccg 1320  
 ggtaaa 1326

<210> 50  
 <211> 1326  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 50

gaggtgcaat tggTtCagag cggcgcGgaa gtgaaaaaac cgggcGaaag cctgaggatt 60  
 agctgcaaag gttccgata ttcttttct acttattgga tttcttgggt gcgccagatg 120  
 cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcaag atctatccgg gtgatagcta taccaattat 180  
 tctccgagct ttcagggcca ggtgactatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240  
 cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgtgc gcgtggttat 300  
 ggtatTTTTG attattgggg ccaaggcacc ctggtcaccg tctcctcagc ctccaccaag 360  
 ggcccatcgg tcttccccct ggcgccctgc tccaggagca cctccgagag cacagcggcc 420  
 ctgggctgcc tggTcaagga ctacttcccc gaaccggTga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

10

ES 2 724 801 T3

gctctgacca gggcggtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540  
ctcagcagcg tagtgaccgt gccctccagc aacttcggca cccagaccta cacctgcaac 600  
gtagatcaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagacag ttgagcgcga atgttggtgc 660  
gagtgccccac cgtgcccagc accacctgtg gcaggaccgt cagtcttctt cttcccccca 720  
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac 780  
gtgagccacg aagaccccga ggtccagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 840  
aatgccaaga caaagccacg ggaggagcag ttcaacagca cgttccgtgt ggtcagcgtc 900  
ctcaccgtcg tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 960  
aaaggcctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaagggca gccccgagaa 1020  
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 1080  
acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1140  
cagccggaga acaactacaa gaccacacct cccatgctgg actccgacgg ctcttcttc 1200  
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1260  
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacacaga agagcctctc cctgtctccg 1320  
ggtaaa 1326

<210> 51  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

5

<400> 51

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

10

<210> 52  
<211> 214  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 52

15

ES 2 724 801 T3

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

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Tyr Thr Gly Phe Gly Ser Leu  
 85 90 95

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

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln  
 115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly  
 130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly  
 145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala  
 165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser  
 180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val  
 195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210

- 5 <210> 53
- <211> 324
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

- 10 <400> 53

ES 2 724 801 T3

```

agctacgagc tgacccagcc cccagcgtg tccgtgagcc ctggccagac cgccagcatc    60
acctgcagcg gcgacaacat cggcgaccag tacgcccact ggtatcagca gaagcccggc    120
cagagccccg tgggtggtgat ctaccaggac aagaaccggc ccagcggcat ccccgagcgg    180
ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg    240
gacgaggccg actactactg cgccacctac accggcttcg gcagcctggc cgtgttcggc    300
ggagggacca agctgaccgt ccta                                           324

```

<210> 54  
 <211> 642  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 54

```

agctacgagc tgacccagcc cccagcgtg tccgtgagcc ctggccagac cgccagcatc    60
acctgcagcg gcgacaacat cggcgaccag tacgcccact ggtatcagca gaagcccggc    120
cagagccccg tgggtggtgat ctaccaggac aagaaccggc ccagcggcat ccccgagcgg    180
ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg    240
gacgaggccg actactactg cgccacctac accggcttcg gcagcctggc cgtgttcggc    300
ggagggacca agctgaccgt cctaggtcag cccaaggctg cccctcggc cactctgttc    360
ccaccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct cataagtgac    420
ttctaccggg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga    480
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcgccag cagctacctg    540
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa    600
gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatggt ca                          642

```

10

<210> 55  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 55

Ser Thr Tyr Thr Phe Val Gly Phe Thr Thr Val  
 1 5 10

20

<210> 56  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

25

<400> 56

ES 2 724 801 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 57  
 <211> 214  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 57

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

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

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

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

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

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

10

ES 2 724 801 T3

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

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln  
 115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly  
 130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly  
 145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala  
 165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser  
 180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val  
 195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 210

5 <210> 58  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 58

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgatc 60  
 tcgtgtagcg gcgataatat tggatgatcag tatgctcatt ggtaccagca gaaacccggg 120  
 caggcgccag ttgtttgat ttatcaggat aagaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180  
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgag accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240  
 gacgaagcgg attattattg ctctacttat acttttgttg gttttactac tgtgtttggc 300  
 10 ggcggcacga agttaaccgt ccta 324

15 <210> 59  
 <211> 642  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 59

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgatc 60  
 20 tcgtgtagcg gcgataatat tggatgatcag tatgctcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

ES 2 724 801 T3

caggcgccag ttgtttgat ttatcaggat aagaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180  
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240  
 gacgaagcgg attattattg ctctacttat actttttgtg gttttactac tgtgtttggc 300  
 ggcggcacga agttaaccgt cctaggtcag cccaaggctg cccctcggg cactctgttc 360  
 ccaccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct cataagtgac 420  
 ttctaccggg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480  
 gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcgccag cagctacctg 540  
 agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600  
 gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatggt ca 642

<210> 60

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

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

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

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

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

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

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

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

10

<210> 61

<211> 214

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 61

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

ES 2 724 801 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln  
 115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly  
 130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly  
 145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala  
 165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser  
 180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val  
 195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 210

<210> 62  
 <211> 324  
 5 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 62

agctacgagc tgaccagcc cccagcgtg tccgtgagcc ctggccagac cgccagcatc 60  
 10 acctgcagcg gcgacaacat cggcgaccag tacgcccact ggtatcagca gaagcccggc 120

ES 2 724 801 T3

cagagccccg tgctggtgat ctaccaggac aagaaccggc ccagcggcat ccccgagcgg 180  
 ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg 240  
 gacgaggccg actactactg ctctacttat acttttggtg gttttactac tgtgttcggc 300  
 ggagggacca agctgaccgt ccta 324

5 <210> 63  
 <211> 642  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 63

agctacgagc tgaccagcc cccagcgtg tccgtgagcc ctggccagac cgccagcatc 60  
 acctgcagcg gcgacaacat cggcgaccag tacgcccact ggtatcagca gaagcccggc 120  
 cagagccccg tgctggtgat ctaccaggac aagaaccggc ccagcggcat ccccgagcgg 180  
 ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg 240  
 gacgaggccg actactactg ctctacttat acttttggtg gttttactac tgtgttcggc 300  
 ggagggacca agctgaccgt cctaggtcag cccaaggctg cccctcggc cactctgttc 360  
 ccaccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtct cataagtac 420  
 ttctaccggg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caagcgggga 480  
 gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcccag cagctacctg 540  
 agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600  
 10 gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatggt ca 642

15 <210> 64  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 64

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

20



ES 2 724 801 T3

180

185

190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val  
 195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 210

<210> 66  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 66  
 agctacgagc tgaccagacc cccagcgtg tccgtgagcc ctggccagac cgccagcatc 60  
 acctgcagcg gcgacaacat cggcgaccag tacgcccact ggtatcagca gaagcccggc 120  
 cagagccccg tgggtggtgat ctaccaggac aagaaccggc ccagcggcat ccccagcggc 180  
 ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg 240  
 gacgaggccg actactactg ctctacttat acttttgttg gttttactac tgtgttcggc 300  
 ggagggacca agctgaccgt ccta 324

10

<210> 67  
 <211> 642  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 67  
 agctacgagc tgaccagacc cccagcgtg tccgtgagcc ctggccagac cgccagcatc 60  
 acctgcagcg gcgacaacat cggcgaccag tacgcccact ggtatcagca gaagcccggc 120  
 cagagccccg tgggtggtgat ctaccaggac aagaaccggc ccagcggcat ccccagcggc 180  
 ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg 240  
 gacgaggccg actactactg ctctacttat acttttgttg gttttactac tgtgttcggc 300  
 ggagggacca agctgaccgt cctaggtcag cccaaggctg cccctcggc cactctgttc 360  
 ccaccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct cataagtgac 420  
 ttctaccggg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagcccgt caaggcggga 480  
 gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcgccag cagctacctg 540  
 agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600  
 ggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatggt ca 642

20

<210> 68  
 <211> 255  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

25

<400> 68

ES 2 724 801 T3

Met Gly Asn Ser Cys Tyr Asn Ile Val Ala Thr Leu Leu Leu Val Leu  
1 5 10 15

Asn Phe Glu Arg Thr Arg Ser Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro  
20 25 30

Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys  
35 40 45

Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile  
50 55 60

Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser  
65 70 75 80

Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly  
85 90 95

Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu  
100 105 110

Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln  
115 120 125

Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys  
130 135 140

Ser Val Leu Val Asn Gly Thr Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro  
145 150 155 160

Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala  
165 170 175

Pro Ala Arg Glu Pro Gly His Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu  
180 185 190

Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu  
195 200 205

Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe  
210 215 220

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly  
225 230 235 240

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu  
245 250 255

5 <210> 69  
<211> 330  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

ES 2 724 801 T3

<400> 69

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 724 801 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 70  
 <211> 990  
 5 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 70

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60  
 ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120  
 tggaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca 180  
 ggactctact ccctcagcag cgtagtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240  
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300  
 aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 360  
 ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 420  
 gaggtcacat gcggtggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480  
 tacgtggacg gcggtggagt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540  
 agcagctacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600  
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccctcgagaa aaccatctcc 660  
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720  
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

10

ES 2 724 801 T3

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840  
 ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900  
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960  
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 71  
 <211> 326  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 71

5

10

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

ES 2 724 801 T3

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro  
 195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn  
 225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 260 265 270

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

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

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325

<210> 72  
 <211> 978  
 5 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 72

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60  
 agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120  
 tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180  
 ggactctact ccctcagcag cgtagtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 240  
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300  
 aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360  
 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 420  
 gtgggtggtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactgta cgtggacggc 480  
 gtggaggtgc ataatgcca gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540  
 10 gtggtcagcg tctcaccgt cgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtc 600

ES 2 724 801 T3

aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaagg 660  
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720  
 caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 780  
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840  
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 900  
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc 960  
 tccctgtctc cgggtaaa 978

<210> 73  
 <211> 106  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 73

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

10  
 <210> 74  
 <211> 318  
 <212> ADN  
 15 <213> Homo sapiens  
 <400> 74

ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact ctgttcccac cctcctctga ggagcttcaa 60  
 gccacaagg ccacactggt gtgtctcata agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg 120  
 gcttgaagg cagatagcag ccccgtaag gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa 180  
 caaagcaaca acaagtacgc gccagcagc tacctgagcc tgacgcctga gcagtggagg 240  
 tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300  
 gccctacag aatgttca 318

20  
 <210> 75  
 <211> 5

ES 2 724 801 T3

<212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 75

5  
                                   Ser Tyr Ala Met Ser  
                                   1                                  5

<210> 76  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 76

10  
                   Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
                   1                                  5                                  10                                  15

15  
                   Gly

<210> 77  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 77

20  
                                   Thr Asn Ser Ala Lys Phe Asp Pro  
                                   1                                  5

25  
 <210> 78  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 78

30  
                   Thr Gly Thr Ser Asn Asp Val Gly Ala Tyr Asn Tyr Val Ser  
                   1                                  5                                  10

35  
 <210> 79  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 79

40  
                                   Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser  
                                   1                                  5

45  
 <210> 80  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 80

50  
                   Ser Ser Tyr Thr Met Gly Ser Thr Phe Met Leu  
                   1                                  5                                  10

55  
 <210> 81  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

ES 2 724 801 T3

<400> 81

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

5

<210> 82  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10

<400> 82

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

15

<210> 83

ES 2 724 801 T3

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

5 <400> 83

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 724 801 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 84  
 <211> 106  
 5 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 84

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

ES 2 724 801 T3

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp  
 20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro  
 35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn  
 50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys  
 65 70 75 80

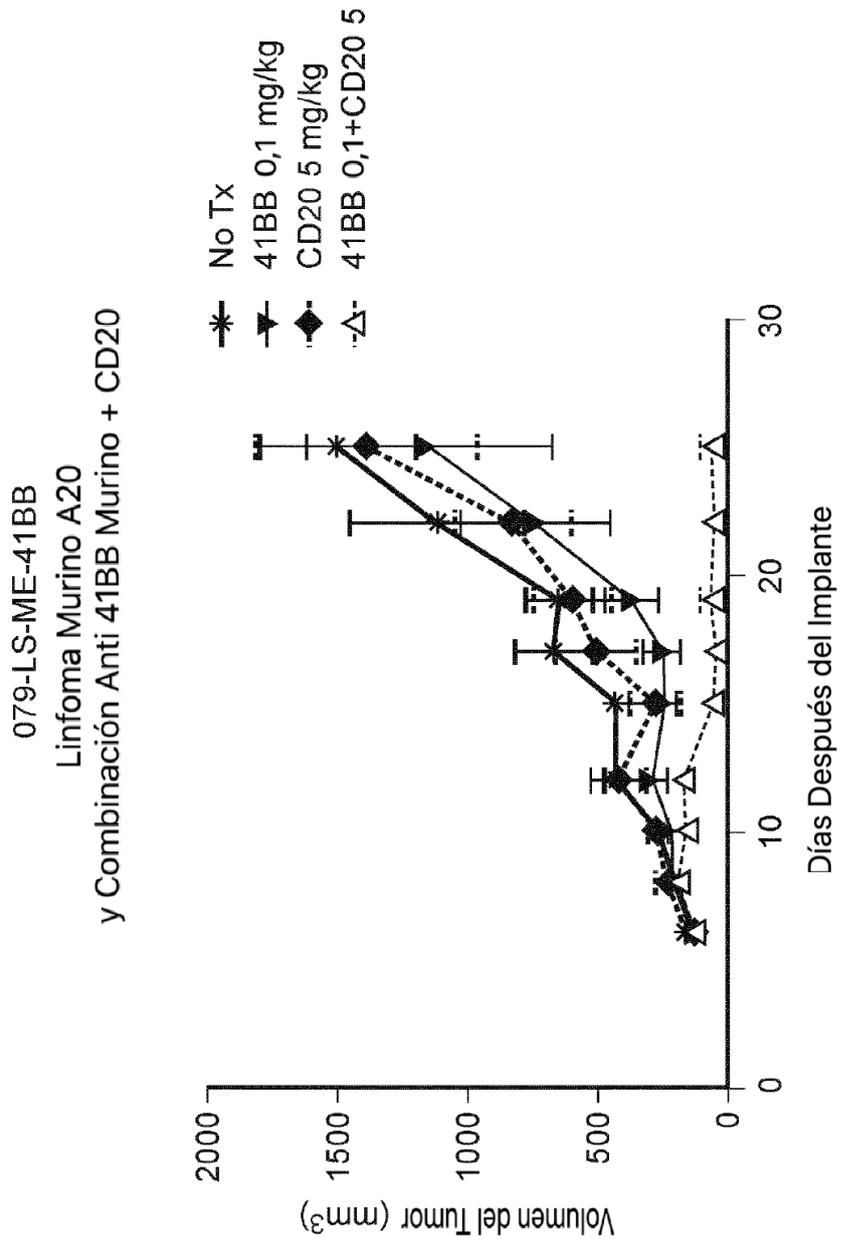
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val  
 85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 100 105

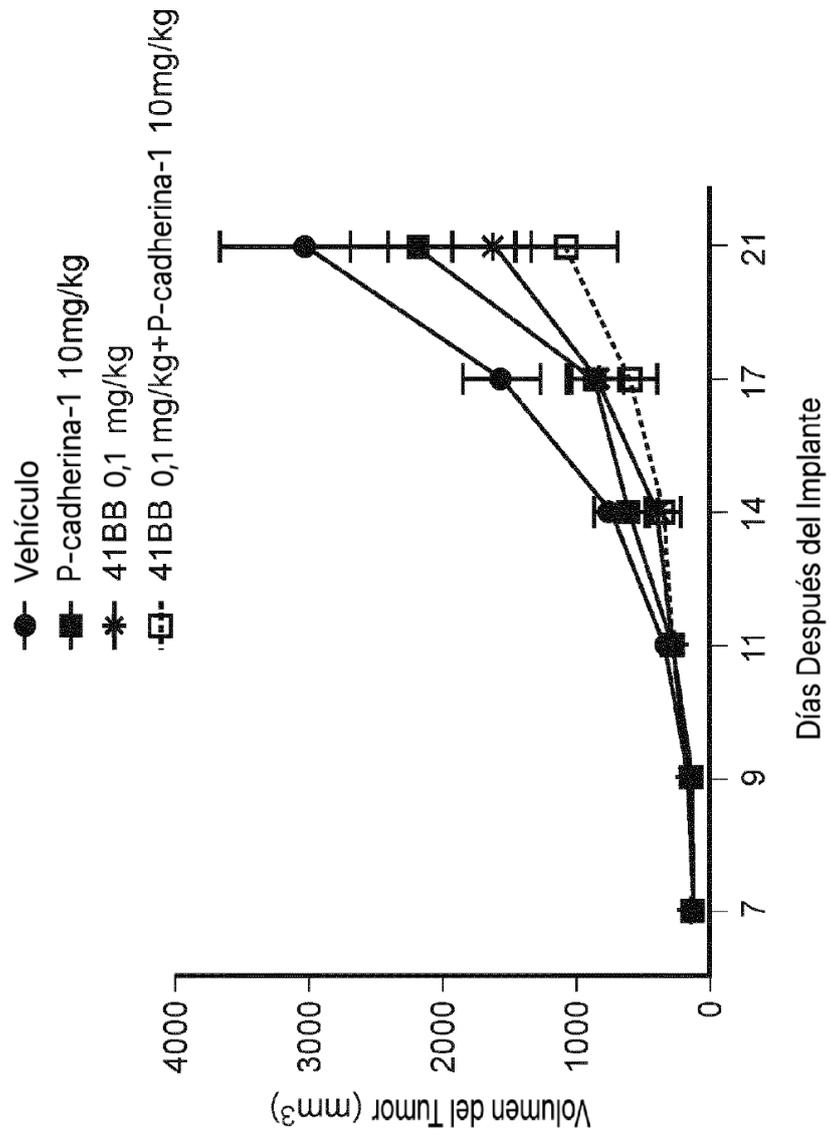
**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un anticuerpo anti-4-1BB, o una porción de unión a antígeno del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer en combinación con un anticuerpo anti-CD20, o una porción de unión a antígeno del mismo, en donde dicho anticuerpo anti-4-1BB, o la porción de unión a antígeno del mismo, comprende:
- 10 (a) una H-CDR1 como se expone en la SEQ ID NO: 29;  
 (b) una H-CDR2 como se expone en la SEQ ID NO: 30;  
 (c) una H-CDR3 como se expone en la SEQ ID NO: 31;  
 (d) una L-CDR1 como se expone en la SEQ ID NO: 34;  
 (e) una L-CDR2 como se expone en la SEQ ID NO: 35; y  
 (f) una L-CDR3 como se expone en la SEQ ID NO: 36, y
- 15 en el que el anticuerpo anti-CD20, o porción de unión a antígeno del mismo, se administra en una dosis de 3-15 mg/kg.
- 20 2. El anticuerpo anti-4-1BB, o porción de unión a antígeno del mismo, para el uso de la reivindicación 1, en el que dicho anticuerpo anti-CD20, o porción de unión a antígeno del mismo, comprende las 6 CDR de rituximab.
- 25 3. El anticuerpo anti-4-1BB, o porción de unión a antígeno del mismo, para el uso de la reivindicación 1 o 2, en el que dicho anticuerpo anti-4-1BB, o porción de unión a antígeno del mismo, comprende una región V<sub>H</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 43 y una región V<sub>L</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 45.
- 30 4. El anticuerpo anti-4-1BB, o porción de unión a antígeno del mismo, para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho anticuerpo anti-CD20, o porción de unión a antígeno del mismo, comprende la región V<sub>H</sub> de rituximab y la región V<sub>L</sub> de rituximab.
- 35 5. El anticuerpo anti-4-1BB, o porción de unión a antígeno del mismo, para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho anticuerpo anti-4-1BB, o porción de unión a antígeno del mismo, comprende una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada como la expuesta en la SEQ ID NO: 44 y además comprende una secuencia de aminoácidos de la cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 46, con la condición de que el residuo de lisina del extremo terminal C de la SEQ ID NO: 44 esté opcionalmente ausente.
6. El anticuerpo anti-4-1BB, o porción de unión a antígeno del mismo, para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho anticuerpo anti-CD20, o porción de unión a antígeno del mismo, comprende la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de rituximab y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de rituximab.

**FIG. 1**



**FIG. 2**



**FIG. 3**

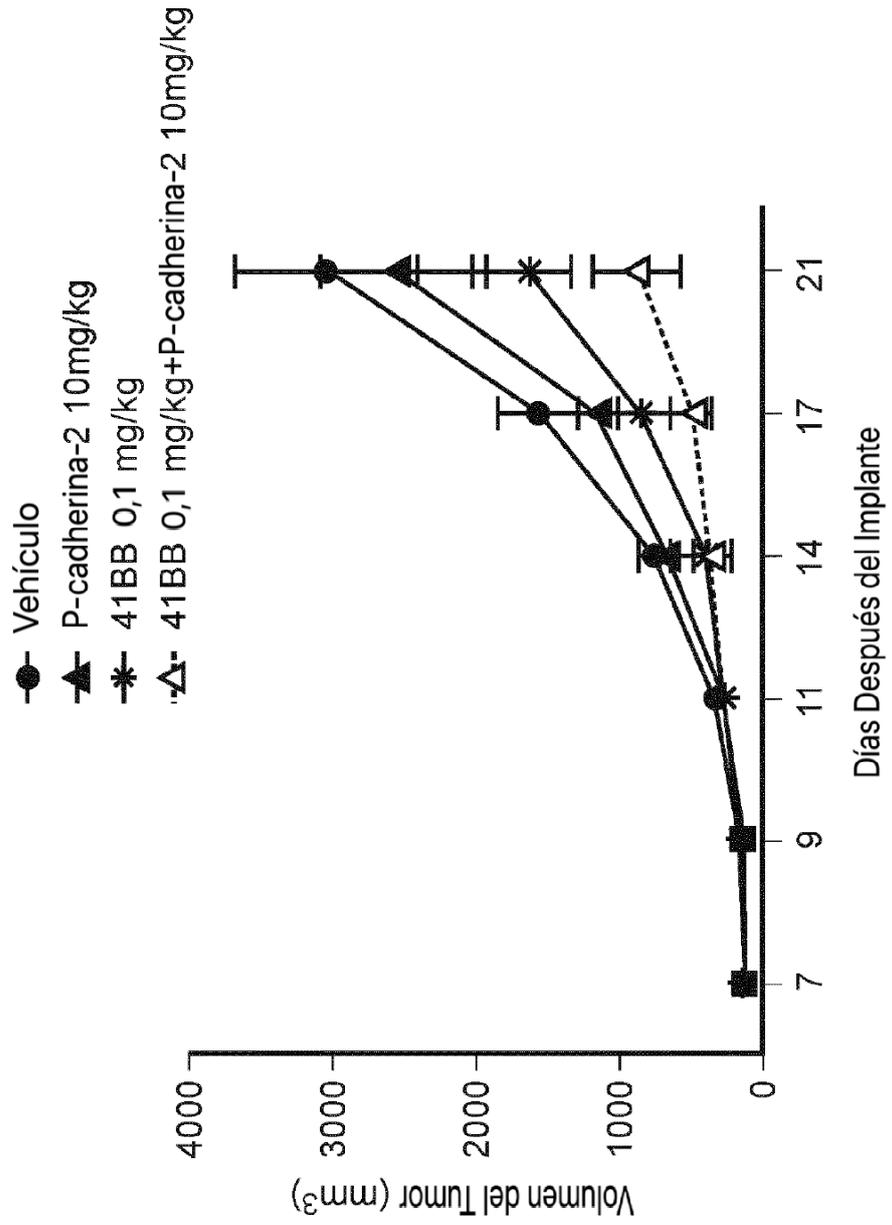


FIG. 4B

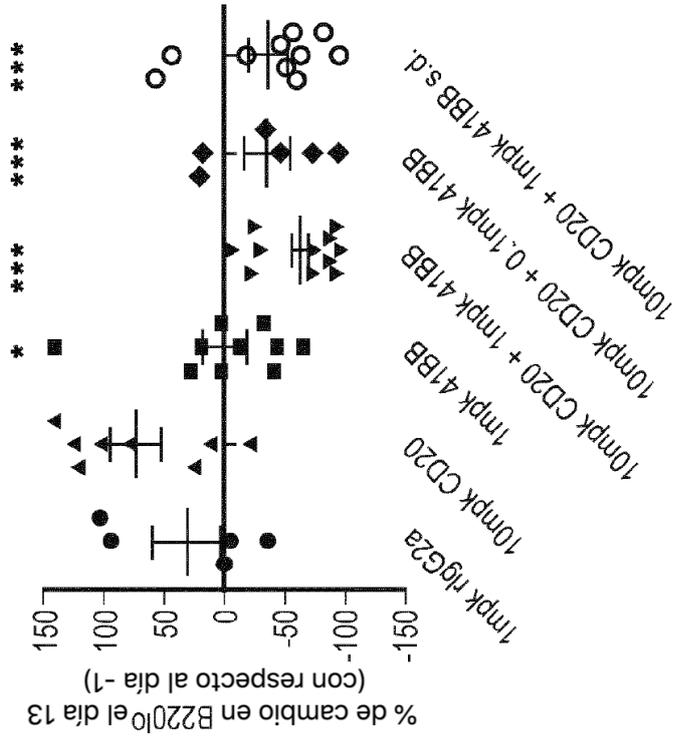


FIG. 4A

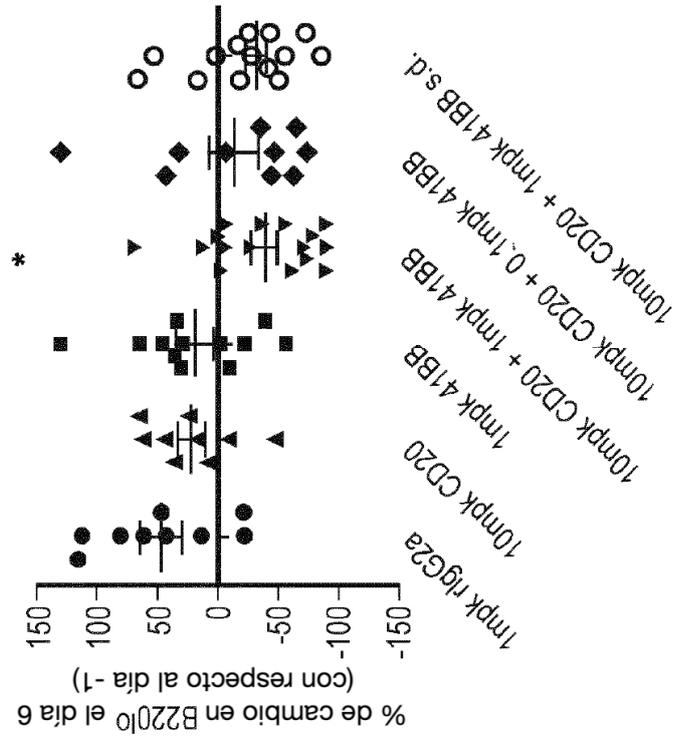


FIG. 5

