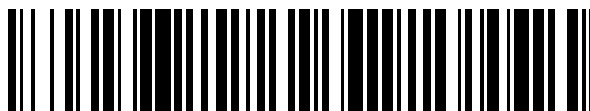


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 548**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/37 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01)
A61K 31/727 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2013 PCT/US2013/073540**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14089416**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2013 E 13861470 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 2928495**

54 Título: **Composiciones que comprenden anticuerpos anti-CD38 y lenalidomida**

30 Prioridad:

07.12.2012 US 201261734524 P
26.02.2013 US 201361769247 P
04.04.2013 US 201361808372 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.11.2019

73 Titular/es:

SANOFI (50.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR y
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
CALIFORNIA (50.0%)

72 Inventor/es:

TOMKINSON, BLAKE;
HANN, BYRON, C.;
MARTIN, III, THOMAS, G. y
AFTAB, BLAKE, T.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

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

ES 2 731 548 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

Composiciones que comprenden anticuerpos anti-CD38 y lenalidomida

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

5 El campo de la presente invención se refiere a anticuerpos anti-CD38, lenalidomida y tratamientos contra el cáncer.

2. Descripción de la técnica relacionada

10 El mieloma múltiple (MM) es un tumor maligno de linfocitos B. En MM, células plasmáticas anormales se acumulan en la médula ósea donde interfieren con la producción de células normales. La actual terapia de MM incluye administración de inhibidores del proteasoma tales como bortezomib, fármacos inmunomoduladores tales como lenalidomida y talidomida, y quimioterapia tal como melfalán y prednisona. Aunque estos agentes tienen supervivencia mejorada en mieloma múltiple, la resistencia siempre llega a ser problemática y los pacientes sucumben a sus enfermedades. Así, el mieloma múltiple sigue siendo finalmente mortal, con una mediana de la supervivencia de aproximadamente 3 a 5 años solo.

15 CD38 se expresa en células plasmáticas malignas. CD38 es una glicoproteína transmembranaria de tipo II de 45 kD como un largo dominio extracelular del extremo C y un corto dominio citoplásmico del extremo N. La proteína CD38 es una ectoenzima bifuncional que puede catalizar la conversión de NAD⁺ en ADP-ribosa cíclica (ADPRc) y también hidrolizar ADPRc en ADP-ribosa. CD38 se regula por incremento y participa en muchos tumores malignos hematopoyéticos.

20 Así, algunos tratamientos para MM propuestos incluyen la administración de anticuerpos anti-CD38. Véase, por ejemplo, el documento de patente WO 2012/041800; de Weers et al. (2011) J Immunol 186:1840-1848; y Van der Veer et al. (2011) Haematologica 96(2):284-290. Desafortunadamente, al igual que diversos fármacos y quimioterapias, no todos los anticuerpos son los mismos y no todos los anticuerpos contra el mismo antígeno presentan las mismas actividades.

25 Así, existe la necesidad de nuevos tratamientos y eficaces para prolongar la supervivencia y mejorar el resultado de los tratamientos de mieloma múltiple, y más generalmente de cánceres de la sangre.

Descripción de los dibujos

30 Tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son a modo de ejemplo y explicativos solo y pretenden proporcionar explicación adicional de la invención como se reivindica. Los dibujos adjuntos se incluyen para proporcionar un entendimiento adicional de la invención y se incorporan en y constituyen parte de esta memoria descriptiva, ilustran varias realizaciones de la invención y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

La presente invención se entiende además como referencia a los dibujos en donde:

La Figura 1A muestra la velocidad de crecimiento de tumores en modelos de xenoinjerto implantados con células H929 (modelos de H929).

35 La Figura 1B muestra la velocidad de crecimiento de tumores en modelos de xenoinjerto implantados con células RPMI8226 (modelos de RPMI8226).

La Figura 2A muestra el volumen tumoral de tumores en modelos de RPMI8226 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas).

40 La Figura 2B muestra el peso corporal de los modelos de RPMI8226 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas).

La Figura 3A muestra el volumen tumoral de tumores en modelos de RPMI8226 después del tratamiento con la dosis indicada de lenalidomida en los tiempos indicados (flechas).

La Figura 3B muestra el peso corporal de los modelos de RPMI8226 después del tratamiento con la dosis indicada de lenalidomida en los tiempos indicados (flechas).

45 La Figura 4A muestra el volumen tumoral de tumores en modelos de RPMI8226 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas superiores) y la dosis indicada de lenalidomida en los tiempos indicados (flechas inferiores).

50 La Figura 4B muestra el peso corporal de los modelos de RPMI8226 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas superiores) y la dosis indicada de lenalidomida en los tiempos indicados (flechas inferiores).

La Figura 5A muestra el volumen tumoral de tumores en modelos de H929 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas).

La Figura 5B muestra el peso corporal de los modelos de H929 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas).

- 5 La Figura 6A muestra el volumen tumoral de tumores en modelos de H929 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas).

La Figura 6B muestra el peso corporal de los modelos de H929 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas).

- 10 La Figura 7A muestra el volumen tumoral de tumores en modelos de H929 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas).

La Figura 7B muestra el peso corporal de los modelos de H929 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas).

La Figura 8A muestra el volumen tumoral de tumores en modelos de H929 después del tratamiento con la dosis indicada de lenalidomida en los tiempos indicados (flechas).

- 15 La Figura 8B muestra el peso corporal de los modelos de H929 después del tratamiento con la dosis indicada de lenalidomida en los tiempos indicados (flechas).

La Figura 9A es un gráfico que muestra los pesos tumorales húmedos medios de los modelos de RPMI8226 después del tratamiento indicado con lenalidomida y/o hu38SB19 (mAb).

- 20 La Figura 9B es un gráfico que muestra la mediana de los pesos tumorales húmedos de los modelos de RPMI8226 después del tratamiento indicado con lenalidomida y/o hu38SB19 (mAb).

La Figura 10A muestra el volumen tumoral de tumores en modelos de H929 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas superiores) y la dosis indicada de lenalidomida en los tiempos indicados (flechas inferiores).

- 25 La Figura 10B muestra el peso corporal de los modelos de H929 después del tratamiento con la dosis indicada de hu38SB19 en los tiempos indicados (flechas superiores) y la dosis indicada de lenalidomida en los tiempos indicados (flechas inferiores).

La Figura 11A es un gráfico que muestra los pesos tumorales húmedos medios de los modelos de H929 después del tratamiento indicado con lenalidomida y/o hu38SB19 (mAb).

- 30 La Figura 11B es un gráfico que muestra la mediana de los pesos tumorales húmedos de los modelos de H929 después del tratamiento indicado con lenalidomida y/o hu38SB19 (mAb).

La Figura 12 es un gráfico que muestra la densidad de la superficie celular de CD38 en múltiples líneas de células de mieloma.

La Figura 13 es un gráfico que muestra que hu38SB19 inhibe el crecimiento tumoral de RPMI-8226 como agente único, como el único principio activo.

- 35 La Figura 14 es un gráfico que muestra que el tratamiento con tanto hu38SB19 como lenalidomida inhibe el crecimiento de tumores de RPMI-8226.

Sumario de la invención

- En algunas realizaciones, la presente solicitud desvela un método de tratamiento de un cáncer en un sujeto que comprende administrar uno o más anticuerpos anti-CD38 y uno o más compuestos de lenalidomida al sujeto. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor maligno hematológico. En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el cáncer es una recaída de mieloma múltiple o un mieloma múltiple resistente al tratamiento. En algunas realizaciones, el uno o más compuestos de lenalidomida es lenalidomida. En algunas realizaciones, el uno o más anticuerpos anti-CD38 se administran en una cantidad eficaz, preferentemente una cantidad sinérgica. En algunas realizaciones, el uno o más anticuerpos anti-CD38 y/o el uno o más compuestos de lenalidomida se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, al menos uno del uno o más anticuerpos anti-CD38 es capaz de destruir una célula CD38+ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). En algunas realizaciones, el anticuerpo es hu38SB19. En algunas realizaciones, al menos uno del uno o más anticuerpos anti-CD38 comprende una o más regiones determinantes de la complementariedad que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 13, 14, 81, 15, 16, 17, 18, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36. En algunas realizaciones, al menos uno del uno o más

anticuerpos anti-CD38 se selecciona del grupo que consiste en: a) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 13, 15 y cualquiera de SEQ ID NO: 14 o SEQ ID NO: 81, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 16, 17 y 18; b) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 25, 26 y 27, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 28, 29 y 30; c) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 1, 2 y 3, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 4, 5 y 6; d) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 7, 8 y 9, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 10, 11 y 12; e) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 19, 20 y 21, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 22, 23 y 24; y f) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 31, 32 y 33, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 34, 35 y 36. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada que tiene una región variable VH representada por SEQ ID NO: 66, y una cadena ligera que tiene una región variable VL representada por cualquiera de SEQ ID NO: 62 o SEQ ID NO: 64. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada que tiene una región variable VH representada por SEQ ID NO: 72, y una cadena ligera que tiene una región variable VL representada por cualquiera de SEQ ID NO: 68 o SEQ ID NO: 70. En algunas realizaciones, el uno o más anticuerpos anti-CD38 se administran por vía intravenosa. En algunas realizaciones, el uno o más compuestos de lenalidomida se administran por vía oral. En algunas realizaciones, el uno o más anticuerpos anti-CD38 y el uno o más compuestos de lenalidomida se administran secuencialmente. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un compuesto de dexametasona, preferentemente dexametasona, al sujeto. En algunas realizaciones, el compuesto de dexametasona se administra por vía oral. En algunas realizaciones, el compuesto de dexametasona se administra a una baja dosis. En algunas realizaciones, el uno o más anticuerpos anti-CD38, el uno o más compuestos de lenalidomida y el compuesto de dexametasona se administran secuencialmente. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un agente anticoagulante al sujeto. En algunas realizaciones, el agente anticoagulante se selecciona del grupo que consiste en aspirina, warfarina y heparina de bajo peso molecular. En algunas realizaciones, el uno o más anticuerpos anti-CD38, el uno o más compuestos de lenalidomida y el agente anticoagulante se administran secuencialmente.

En algunas realizaciones, la presente solicitud desvela una composición que comprende a) al menos un anticuerpo anti-CD38, preferentemente el anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38+ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); y b) al menos un compuesto de lenalidomida, preferentemente lenalidomida; y, opcionalmente c) un compuesto de dexametasona, preferentemente dexametasona; y, opcionalmente d) un agente anticoagulante. En algunas realizaciones, la presente solicitud desvela una composición que comprende a) al menos un anticuerpo anti-CD38; y b) al menos un compuesto de lenalidomida; y, opcionalmente i) un compuesto de dexametasona; y/o ii) un agente anticoagulante. En algunas realizaciones, el anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38+ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). En algunas realizaciones, el anticuerpo es hu38SB19. En algunas realizaciones, el compuesto de lenalidomida es lenalidomida. En algunas realizaciones, el compuesto de dexametasona es dexametasona.

En algunas realizaciones, la presente solicitud desvela un kit que comprende a) una primera composición que comprende al menos un anticuerpo anti-CD38, preferentemente el anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38+ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); y b) una segunda composición que comprende al menos un compuesto de lenalidomida, preferentemente lenalidomida. En algunas realizaciones, las composiciones en el kit se envasan para administración secuencial a un sujeto. En algunas realizaciones, el anticuerpo es hu38SB19. En algunas realizaciones, el kit incluye además un compuesto de dexametasona, preferentemente dexametasona, y/o un agente anticoagulante. En algunas realizaciones, el compuesto de dexametasona y/o el agente anticoagulante se envasan para administración secuencial a un sujeto.

En algunas realizaciones, la presente solicitud desvela un kit que comprende al menos un anticuerpo anti-CD38 capaz de destruir una célula CD38+ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), envasado junto con una etiqueta que tiene uno o más mensajes de que el al menos un anticuerpo anti-CD38 se debe administrar en combinación con lenalidomida, y opcionalmente con dexametasona y/o un agente anticoagulante. En algunas realizaciones, el anticuerpo es hu38SB19. En algunas realizaciones, el kit incluye además un compuesto de dexametasona, preferentemente dexametasona, y/o un agente anticoagulante. En algunas realizaciones, el compuesto de dexametasona y/o el agente anticoagulante se envasan para administración secuencial a un sujeto.

En algunas realizaciones, la presente solicitud desvela una combinación de: (i) al menos un anticuerpo anti-CD38, preferentemente el anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38+ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); y (ii) al menos un compuesto de lenalidomida, preferentemente lenalidomida; y, opcionalmente (iii) un compuesto de dexametasona, preferentemente dexametasona; y, opcionalmente (iv) un agente anticoagulante. En algunas realizaciones, la presente solicitud desvela una combinación que comprende a) al menos un anticuerpo anti-CD38; y b) al menos un compuesto de lenalidomida; y, opcionalmente i) un compuesto de dexametasona; y/o ii) un agente anticoagulante. En algunas realizaciones, el anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38+ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). En algunas realizaciones, el anticuerpo es hu38SB19. En algunas realizaciones, el compuesto de lenalidomida es lenalidomida. En algunas realizaciones, el compuesto de dexametasona es dexametasona. En algunas realizaciones, la combinación es para uso secuencial en el tratamiento de un tumor maligno hematológico, preferentemente mieloma múltiple.

En algunas realizaciones, la presente solicitud desvela el uso de (i) al menos un anticuerpo anti-CD38, preferentemente el anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38+ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); y (ii) al menos un compuesto de lenalidomida, preferentemente lenalidomida; y, opcionalmente (iii) un compuesto de dexametasona, preferentemente dexametasona; y, opcionalmente (iv) un agente anticoagulante para el tratamiento de un tumor maligno hematológico, preferentemente mieloma múltiple. En algunas realizaciones, la presente solicitud desvela el uso de a) al menos un anticuerpo anti-CD38; y b) al menos un compuesto de lenalidomida; y, opcionalmente i) un compuesto de dexametasona; y/o ii) un agente anticoagulante para el tratamiento de un tumor maligno hematológico, preferentemente mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38+ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). En algunas realizaciones, el anticuerpo es hu38SB19. En algunas realizaciones, el compuesto de lenalidomida es lenalidomida. En algunas realizaciones, el compuesto de dexametasona es dexametasona.

En algunas de las diversas realizaciones desveladas en el presente documento, el sujeto que se va a tratar es de mamífero. En algunas de las diversas realizaciones desveladas en el presente documento, el sujeto que se va a tratar es un animal de prueba tal como un ratón. En algunas de las diversas realizaciones desveladas en el presente documento, el sujeto que se va a tratar es humano.

La invención se define por las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

La presente solicitud desvela métodos de tratamiento de un cáncer en un sujeto que comprenden administrar uno o más anticuerpos anti-CD38 y uno o más compuestos de lenalidomida al sujeto. Como se usa en el presente documento, "tratar" o "que trata" significa aliviar síntomas, eliminar la causa de los síntomas ya sea temporal o permanentemente, o prevenir o ralentizar la aparición de síntomas del trastorno o afección mencionado. Como se desvela en el presente documento, la eficacia de un compuesto de lenalidomida mejora considerablemente cuando se administra conjuntamente con uno o más anticuerpos anti-CD38 desvelados en el presente documento. En realidad, se cree que la administración de uno o más anticuerpos anti-CD38 que presentan (a) la capacidad de destruir una célula CD38+ por apoptosis, (b) citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y (c) citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) mejora considerablemente la eficacia de los compuestos de lenalidomida en el tratamiento de tumores malignos hematológicos, que incluyen MM, a un grado que es inesperadamente superior a otros anticuerpos anti-CD38 que no presentan las tres actividades (a)-(c). Por tanto, en algunas realizaciones, el uno o más anticuerpos anti-CD38 son capaces de (a) destruir una célula CD38+ por apoptosis, (b) citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y (c) citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). En algunas realizaciones, el uno o más anticuerpos anti-CD38 y/o el uno o más compuestos de lenalidomida se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz. Como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una sustancia se refiere a una cantidad de esa sustancia que da como resultado el alivio de uno o más síntomas, eliminación de la causa de los síntomas ya sea temporal o permanentemente, y/o la prevención o reducción en la aparición de síntomas del trastorno o afección mencionado en la mayoría de sujetos aquejados con y similarmente tratados para la enfermedad o trastorno mencionado.

En algunas realizaciones, el cáncer es uno en el que CD38 se expresa por las células malignas. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor maligno hematológico de la sangre, médula ósea y/o ganglios linfáticos. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer de la sangre. Los cánceres de la sangre incluyen mieloma, linfoma y leucemia. El cáncer de la sangre se podría seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia de células pilosas, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda y leucemia linfocítica aguda. En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple (MM). En algunas realizaciones, el cáncer es una recaída de MM o MM resistente al tratamiento. Como se usa en el presente documento, una recaída de MM se refiere a MM clínicamente activo después de un periodo de remisión y MM resistente al tratamiento se refiere a enfermedad progresiva o estable mientras que está tratándose o enfermedad progresiva en el plazo de 3 meses desde la última dosis del tratamiento anterior. Véase Dimopoulos et al. (2010) Eur J Haematology 88:1-15.

En algunas realizaciones, el sujeto es mamífero, preferentemente humano. En algunas realizaciones, el sujeto es un humano adulto, por ejemplo, al menos 18 años. En algunas realizaciones, el sujeto está en necesidad de tratamiento para el cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto ha sido diagnosticado con el cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer está en remisión parcial o completa, sin embargo, el uno o más compuestos de lenalidomida y el uno o más anticuerpos anti-CD38 se administran al sujeto para reducir la probabilidad de recaída. En algunas realizaciones, el sujeto tiene un estado de rendimiento de Karnofsky igual o superior a 60 %. El estado de Karnofsky va desde 100 hasta 0, donde 100 es salud "perfecta" y 0 es muerte (Karnofsky y Burchenal, 1949, "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer" en: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press). En algunas realizaciones, el sujeto ha recibido al menos una o dos terapias previas para mieloma múltiple, siendo la terapia de inducción considerada una terapia previa. En algunas realizaciones, el sujeto presenta evidencia de que o bien el cáncer evolucionó mientras que el sujeto recibía una terapia previa, o bien el sujeto fue resistente a la terapia previa.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-CD38 se unen específicamente a CD38. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-CD38 se producen contra CD38 o un epítipo de la misma. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-CD38 son anticuerpos monoclonales. En algunas realizaciones, uno o más de los anticuerpos anti-CD38 son anticuerpos monoclonales como se han descrito en el documento de patente WO 2008/047242. En algunas realizaciones, uno o más de los anticuerpos anti-CD38 son los anticuerpos monoclonales 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 y 38SB39 como se han descrito en el documento de patente WO 2008/047242. En algunas realizaciones, el uno o más anticuerpos anti-CD38 son capaces de destruir células CD38⁺ por tres mecanismos citotóxicos diferentes, inducción de apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

El término "anticuerpo" se usa en el presente documento en el sentido más amplio e incluye anticuerpos monoclonales (incluyendo anticuerpos monoclonales de longitud completa) de cualquier isotipo tal como IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, anticuerpos policlonales, anticuerpos multispecíficos, anticuerpos quiméricos, y fragmentos de anticuerpos. Como se usa en el presente documento, el prefijo "anti", cuando se usa conjuntamente con un antígeno, indica que el anticuerpo dado es reactivo con el antígeno dado. Se puede generar un anticuerpo reactivo con un antígeno específico por métodos sintéticos y/o recombinantes tales como selección de bibliotecas de anticuerpos recombinantes en fago o vectores similar, o inmunizando un animal con el antígeno o un ácido nucleico que codifica el antígeno.

Un anticuerpo IgG típico comprende dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas que se unen por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada y ligera contiene una región constante y una región variable. Cada región variable contiene tres segmentos denominados "regiones determinantes de la complementariedad" ("CDRs") o "regiones hipervariables", que son principalmente responsables de la unión de un epítipo de un antígeno. Se denominan normalmente CDR1, CDR2, y CDR3, numeradas secuencialmente desde el extremo N. Las porciones más altamente conservadas de las regiones variables fuera de las CDRs se denominan las "regiones estructurales". Como se usa en el presente documento, "V_H" o "VH" se refiere a la región variable de una cadena pesada de la inmunoglobulina de un anticuerpo, que incluye la cadena pesada de un fragmento Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' o F(ab')₂. La referencia a "V_L" o "VL" se refiere a la región variable de la cadena ligera de la inmunoglobulina de un anticuerpo, que incluye la cadena ligera de un fragmento Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' o F(ab')₂.

Los anticuerpos pueden ser, por ejemplo, anticuerpos murinos, quiméricos y/o humanizados. Como se usa en el presente documento, un "anticuerpo quimérico" es un anticuerpo en el que la región constante, o una porción de la misma, está alterada, sustituida o intercambiada, de manera que la región variable se una a una región constante de una especie diferente, o que pertenece a otra clase o subclase de anticuerpo. "Anticuerpo quimérico" también se refiere a un anticuerpo en el que la región variable, o una porción de la misma, está alterada, sustituida o intercambiada, de manera que la región constante se una a una región variable de una especie diferente, o que pertenece a otra clase o subclase de anticuerpo. Los métodos de producción de anticuerpos quiméricos se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Morrison, 1985, Science, 229: 1202; Oi et al., 1986, BioTechniques, 4: 214; Gillies et al., 1989, J. Immunol. Methods, 125: 191-202; las patentes de EE.UU. N° 5.807.715; 4.816.567; y 4.816.397. El término "anticuerpo humanizado", como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo quimérico que contiene secuencia mínima derivada de inmunoglobulina no humana. El objetivo de la humanización es una reducción en la inmunogenicidad de un anticuerpo xenogénico, tal como un anticuerpo murino, para la introducción en un humano, mientras se mantiene la afinidad completa de unión al antígeno y la especificidad del anticuerpo. Se pueden producir anticuerpos humanizados, o anticuerpos adaptados para no rechazo por otros mamíferos, usando varias tecnologías tales como remodelación e injerto de CDR. Como se usa en el presente documento, la tecnología de remodelación usa una combinación de modelado molecular, análisis estadístico y mutagénesis para alterar las superficies no CDR de regiones variables del anticuerpo para parecerse a las superficies de anticuerpos conocidos del hospedador diana. La tecnología de injerto de CDR implica sustituir las regiones determinantes de la complementariedad de, por ejemplo, un anticuerpo de ratón, en un dominio de región estructural humana, por ejemplo, véase el documento de patente WO 92/22653. Los anticuerpos quiméricos humanizados tienen preferentemente regiones constantes y regiones variables distintas de las regiones determinantes de la complementariedad (CDRs) derivadas sustancialmente o exclusivamente de las regiones de anticuerpos humanos correspondientes y CDRs derivadas sustancialmente o exclusivamente de un mamífero distinto de un humano.

Las estrategias y métodos de remodelado de anticuerpos, y otros métodos de reducción de inmunogenicidad de anticuerpos dentro de un hospedador diferente, se desvelan en la patente de EE.UU. N° 5.639.641. Se pueden humanizar anticuerpos usando una variedad de otras técnicas que incluyen injerto de CDR (documentos de patente EP 0 239 400; WO 91/09967; patentes de EE.UU. N° 5.530.101; y 5.585.089), inactivación o remodelado (documentos de patente EP 0 592 106; EP 0 519 596; Padlan E. A., 1991, *Molecular Immunology* 28(4/5): 489-498; Studnicka G. M. et al., 1994, *Protein Engineering*, 7(6): 805-814; Roguska M.A. et al., 1994, *PNAS*, 91: 969-973), barajado de cadenas (patente de EE.UU. N° 5.565.332) e identificación de restos flexibles (documento de patente PCT/US2008/074381). Se pueden preparar anticuerpos humanos mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica que incluyen métodos de presentación en fagos. Véanse también las patentes de EE.UU. N° 4.444.887, 4.716.111, 5.545.806 y 5.814.318; y las publicaciones de solicitud de patente internacional números WO 98/46645, WO 98/50433, WO 98/24893, WO 98/16654, WO 96/34096, WO 96/33735 y WO 91/10741.

En algunas realizaciones, uno o más de los anticuerpos anti-CD38 son capaces de destruir una célula CD38⁺ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). En algunas realizaciones, uno o más de los anticuerpos anti-CD38 son capaces de destruir dichas células CD38⁺ por apoptosis incluso en ausencia de células del estroma o citocinas derivadas del estroma. Estas actividades se pueden evaluar como se describen en el documento de patente WO 2008/047242.

En algunas realizaciones, uno o más anticuerpos anti-CD38 se seleccionan del grupo que consiste en 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31, 38SB39, y anticuerpos que compiten de forma cruzada con 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 o 38SB39. Las líneas celulares de hibridoma que producen los anticuerpos anti-CD38 murinos 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 y 38SB39 se han depositado en la Colección Americana de Cultivos Tipo (10801 University Blvd, Manassas, VA, 20110-2209, EE.UU.), el 21 de junio de 2006, con los números de depósito PTA-7667, PTA-7669, PTA-7670, PTA-7666, PTA-7668 y PTA-7671, respectivamente (como se describe en el documento de patente WO 2008/047242).

Como se desvela en el presente documento, referencias a SEQ ID NOs se refiere a las secuencias expuestas en el listado de secuencias presentado con la presente y también como se citan en el documento de patente WO 2008/047242. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-CD38 pueden comprender, por ejemplo, una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 1, 2 y 3, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 4, 5 y 6. Un ejemplo de dicho anticuerpo es el anticuerpo 38SB13, que comprende una cadena pesada que tiene una región variable V_H representada por SEQ ID NO: 50 y una cadena ligera que tiene una región variable V_L representada por SEQ ID NO: 38.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-CD38 pueden comprender, por ejemplo, una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 7, 8 y 9, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 10, 11 y 12. Un ejemplo de dicho anticuerpo es el anticuerpo 38SB18, que comprende una cadena pesada que tiene una región variable V_H representada por SEQ ID NO: 52 y una cadena ligera que tiene una región variable V_L representada por SEQ ID NO: 40.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-CD38 pueden comprender, por ejemplo, una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15 y cualquiera de SEQ ID NO: 14 o SEQ ID NO: 81, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 16, 17 y 18. Un ejemplo de dicho anticuerpo es el anticuerpo 38SB19, que comprende una cadena pesada que tiene una región variable V_H representada por SEQ ID NO: 54 y una cadena ligera que tiene una región variable V_L representada por SEQ ID NO: 42. Los ejemplos específicos de las versiones humanizadas de 38SB19 (hu38SB19) incluyen anticuerpos que comprenden una cadena pesada que tiene una región variable V_H representada por SEQ ID NO: 66 y una cadena ligera que tiene una región variable V_L representada por cualquiera de SEQ ID NO: 62 o SEQ ID NO: 64. hu38SB19 es un anticuerpo anti-CD38 humanizado que actualmente está sometido a evaluación clínica en tumores malignos hematológicos CD38-positivos, que incluyen mieloma múltiple. Los estudios previos y actuales demuestran que la actividad anti-mieloma asociada a este agente implica mecanismos de ADCC y CDC, así como novedosa actividad apoptótica directa y anti-ADP-ribosil ciclasa. Véase Marie-Cécile Wetzels, Céline Nicolazzi, François Vallée, et al. hu38SB19: characterization of a potent phase I humanized anti-CD38 antibody for the treatment of multiple myeloma and other hematologic malignancies. AACR Annual Meeting 2013, Resumen N° 4735.

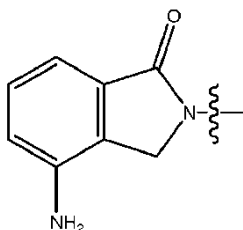
En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-CD38 pueden comprender, por ejemplo, una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 19, 20 y 21, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 22, 23 y 24. Un ejemplo de dicho anticuerpo es el anticuerpo 38SB30, que comprende una cadena pesada que tiene una región variable V_H representada por SEQ ID NO: 56 y una cadena ligera que tiene una región variable V_L representada por SEQ ID NO: 44.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-CD38 pueden comprender, por ejemplo, una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 25, 26 y 27, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 28, 29 y 30. Un ejemplo de dicho anticuerpo es el anticuerpo 38SB31, que comprende una cadena pesada que tiene una región variable V_H representada por SEQ ID NO: 58 y una cadena ligera que tiene una región variable V_L representada por SEQ ID NO: 46. Los ejemplos específicos de las versiones humanizadas de 38SB31 (hu38SB31) incluyen anticuerpos que comprenden una cadena pesada que tiene una región variable V_H representada por SEQ ID NO: 72 y una cadena ligera que tiene una región variable V_L representada por cualquiera de SEQ ID NO: 68 o SEQ ID NO: 70.

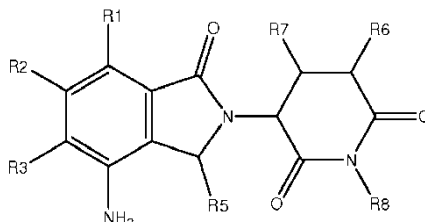
En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-CD38 pueden comprender, por ejemplo, una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 31, 32 y 33, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOs: 34, 35 y 36. Un ejemplo de dicho anticuerpo es el anticuerpo 38SB39, que comprende una cadena pesada que tiene una región variable V_H representada por SEQ ID NO: 60 y una cadena ligera que tiene una región variable V_L representada por SEQ ID NO: 48.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-CD38 son anticuerpos humanizados que consisten en dos cadenas pesadas idénticas y en dos cadenas ligeras idénticas, en donde cada cadena consiste en una región constante y una región variable.

Como se usa en el presente documento, un "compuesto de lenalidomida" se refiere a lenalidomida ((*RS*)-3-(4-amino-1-oxo-3*H*-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona) y derivados de lenalidomida. Como se usa en el presente documento, "derivados de lenalidomida" se refiere a compuestos que tienen 4-amino-1-oxo-3*H*-2-isoindolilo, es decir,



que puede o puede no estar sustituido, como parte de su fórmula estructural. Por ejemplo, "derivados de lenalidomida" incluyen los que tienen la siguiente fórmula:



en donde R1-R8 son cada uno independientemente H, un halógeno, un alquilo, un alcoxi, amino, o una alquilamina, y en donde R5 puede ser además un oxígeno de doble enlace. En algunas realizaciones, R5 es H. En algunas realizaciones, R8 es H. En algunas realizaciones, tanto R5 como R8 son H.

En algunas realizaciones, el uno o más anticuerpos anti-CD38 se administran en una cantidad eficaz. Como se usa en el presente documento, una cantidad eficaz del uno o más anticuerpos anti-CD38 es una cantidad que da como resultado un efecto aditivo o sinérgico con el uno o más compuestos de lenalidomida. Como se usa en el presente documento, una "cantidad sinérgica" es una que da como resultado un efecto sinérgico. Como se usa en el presente documento, un "efecto sinérgico" se refiere al efecto de la combinación del uno o más anticuerpos anti-CD38 y el uno o más compuestos de lenalidomida que es superior a su efecto aditivo esperado. En algunas realizaciones, el uno o más anticuerpos anti-CD38 se administran antes, durante y/o después de la administración del uno o más compuestos de lenalidomida. En algunas realizaciones, el uno o más anticuerpos anti-CD38 y el uno o más compuestos de lenalidomida se co-administran en forma de una única composición, por ejemplo, como una mezcla.

Así, en algunas realizaciones, la presente solicitud desvela composiciones que comprenden una mezcla de al menos un anticuerpo anti-CD38 y al menos un compuesto de lenalidomida. En algunas realizaciones, la mezcla comprende el al menos un anticuerpo anti-CD38 en una cantidad que da como resultado un efecto aditivo o sinérgico con el al menos un compuesto de lenalidomida en un sujeto cuando se administran ambos. En algunas realizaciones, el al menos un anticuerpo anti-CD38 en la mezcla es uno que es capaz de destruir una célula CD38⁺ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); y al menos un compuesto de lenalidomida.

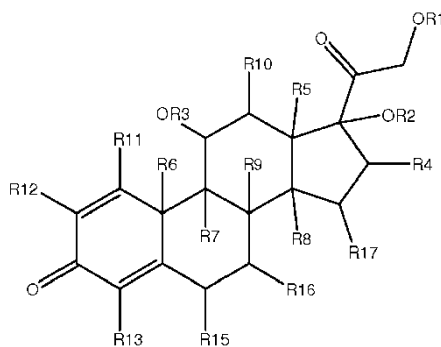
A efectos de la presente divulgación, los métodos y composiciones desvelados en el presente documento no se limitan exclusivamente a los que se obtienen por asociación física de los anticuerpos anti-CD38 y el compuesto de lenalidomida, sino también a los que permiten una administración separada, que puede ser simultánea o separada durante un periodo de tiempo. Así, en algunas realizaciones, la presente solicitud desvela una primera composición que comprende el uno o más anticuerpos anti-CD38, y una segunda composición que comprende uno o más compuestos de lenalidomida. En algunas realizaciones, el al menos un anticuerpo anti-CD38 es uno que es capaz de destruir una célula CD38⁺ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); y al menos un compuesto de lenalidomida. En algunas realizaciones, la cantidad del uno o más anticuerpos anti-CD38 proporcionados en la primera composición es una que da como resultado un efecto aditivo o sinérgico con el al menos un compuesto de lenalidomida en la segunda composición en un sujeto cuando se administran ambos.

En algunas realizaciones, la primera y segunda composiciones se pueden envasar en un kit. Así, en algunas realizaciones, la presente solicitud desvela kits que comprenden una primera composición que comprende el uno o más anticuerpos anti-CD38, y una segunda composición que comprende uno o más compuestos de lenalidomida. En algunas realizaciones, la primera y segunda composición se pueden mezclar juntas antes de administrar a un sujeto. En algunas realizaciones, la primera y segunda composiciones se pueden administrar o bien simultáneamente o bien secuencialmente (es decir, separadas durante un periodo de tiempo) para obtener la máxima eficacia, aditividad, sinergia, o una combinación de las mismas de la combinación. En algunas realizaciones, la solicitud desvela kits que comprenden al menos un anticuerpo anti-CD38 envasado junto con una etiqueta que tiene uno o más mensajes de que el anticuerpo anti-CD38 se debe o se debería administrar en combinación con lenalidomida y opcionalmente con dexametasona y/o un agente anticoagulante. Los kits según descritos el presente documento pueden comprender además uno o más mensajes de que el anticuerpo se debe o se debería administrar a un sujeto que padece un cáncer de la sangre tal como mieloma múltiple (por ejemplo, una recaída de mieloma múltiple o mieloma múltiple resistente al tratamiento). En algunas realizaciones, el uno o más anticuerpos anti-CD38 en los kits desvelados en el presente documento son aquellos que son capaces de destruir una célula CD38⁺ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención son composiciones farmacéuticas. Como se usa en el presente documento, el término "composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende al menos un principio activo (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD38 o un compuesto de lenalidomida) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El experto en la técnica conoce bien los vehículos farmacéuticamente aceptables, y normalmente dependen de la vía de administración elegida. Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se puede proporcionar en cualquier forma o formulación que sea adecuada para la vía de administración elegida, tal como, por ejemplo, una disolución en caso de una vía de administración intravenosa, por ejemplo, cápsulas, píldoras o comprimidos en caso de una vía de administración oral, etc.

Los médicos prescriptores pueden elegir la pauta posológica de los principios activos y de la composición farmacéutica descrita en el presente documento, basándose en su conocimiento de la materia, que incluye información publicada por autoridades sanitarias. Por ejemplo, la lenalidomida se administra normalmente por vía oral. Según la Agencia Europea del Medicamento (AEM), la dosis recomendada de lenalidomida es 25 mg por vía oral una vez al día en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días. Puesto que, sin embargo, la coadministración del uno o más anticuerpos anti-CD38 y el uno o más compuestos de lenalidomida da como resultado un efecto aditivo o sinérgico, se puede ajustar por consiguiente la dosificación del compuesto de lenalidomida, por ejemplo, cambiar la dosis y/o modificar el programa de dosis. Por supuesto, los médicos prescriptores podrían considerar qué dosis y programa usar dependiendo de la afección y del estado de enfermedad del paciente y basándose en resultados clínicos y de laboratorio.

Como la lenalidomida está autorizada para el tratamiento de MM en combinación con dexametasona, los métodos y composiciones pueden incluir además dexametasona, que es un miembro de la clase de los glucocorticoides de fármacos esteroideos, y actúa de antiinflamatorio e inmunosupresor. Así, en algunas realizaciones, los métodos de tratamiento desvelados en el presente documento comprenden además administrar un compuesto de dexametasona al sujeto que está tratándose con el uno o más anticuerpos anti-CD38 y el uno o más compuestos de lenalidomida. Similarmente, las composiciones y los kits de la presente invención que comprenden el uno o más anticuerpos anti-CD38 y/o el uno o más compuestos de lenalidomida pueden comprender además un compuesto de dexametasona. Como se usa en el presente documento, un "compuesto de dexametasona" se refiere a dexametasona ((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13,16-trimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3-ona) y derivados de dexametasona. Como se usa en el presente documento, un "derivado de dexametasona" se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula estructural:



en donde R1-R17 son cada uno independientemente H, un halógeno, un alquilo, un alcoxi, amino, o una alquilamina. En algunas realizaciones preferidas, R1-R3 son H. En algunas realizaciones preferidas, R4-R6 son metilo. En algunas realizaciones preferidas, R7 es un halógeno, preferentemente flúor. En algunas realizaciones preferidas, R8 es H. En algunas realizaciones preferidas, R1-R3 son H, R4-R6 son metilo, R7 es un halógeno, preferentemente flúor, y R8 es H.

En algunas realizaciones, el compuesto de dexametasona se puede administrar por vía oral. Según la AEM, cuando se combina con lenalidomida, la dosis recomendada de dexametasona es 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1-4, 9-12 y 17-20 de cada ciclo de 28 días para los 4 primeros ciclos de la terapia y luego 40 mg una vez al día en los días 1-4 cada 28 días. Los médicos prescriptores también podrían volver a evaluar qué dosis de dexametasona usar tras los resultados clínicos y de laboratorio.

Sin embargo, en algunas realizaciones, el compuesto de dexametasona se puede administrar a una dosis más baja que la dosis recomendada para dexametasona por la AEM. De hecho, estudios recientes sugieren que lenalidomida más dosis baja de dexametasona está asociado con mejor supervivencia global a corto plazo y con menor toxicidad que lenalidomida más dosis alta de dexametasona en pacientes con mieloma recién diagnosticado (Rajkumar et al. (2010) Lancet Onco. 11:29-37). Por tanto, en algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto de dexametasona se administra a dosis baja. El término "dosis baja" en este contexto se refiere a cualquier dosis que es al menos 20, 30 o 40 % inferior a la dosis de dexametasona recomendada por la AEM en la fecha de la primera autorización de comercialización de la combinación de lenalidomida más dexametasona. Por ejemplo, la administración de 40 mg de dexametasona en los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días se considera una dosis baja de dexametasona.

En algunas realizaciones, los métodos y composiciones pueden incluir además un agente anticoagulante, tal como, por ejemplo, aspirina, warfarina, heparina de bajo peso molecular o terapéutico antiplaquetario equivalente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los métodos de tratamiento desvelados en el presente documento comprenden además administrar un agente anticoagulante al sujeto que está tratándose con el uno o más anticuerpos anti-CD38 y el uno o más compuestos de lenalidomida. Similarmente, las composiciones y kits de la presente invención que comprenden el uno o más anticuerpos anti-CD38 y/o el uno o más compuestos de lenalidomida pueden comprender además un agente anticoagulante.

Las composiciones desveladas en el presente documento se pueden usar como un medicamento y/o para su uso en la fabricación de un medicamento. En algunas realizaciones, las composiciones desveladas en el presente documento se pueden usar como un medicamento y/o para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un cáncer tal como un tumor maligno hematológico de la sangre, médula ósea, y/o ganglios linfáticos, preferentemente un cáncer de la sangre.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar pero no limitar la invención.

EJEMPLOS

Se proporcionó hu38SB19 en disolución a 5 mg/ml, almacenado a 4 °C. Se diluyó en solución salina estéril en preparación para la dosis, se almacenó a 4 °C y se usó en el plazo de 10 días desde la dilución.

Se obtuvo lenalidomida de AK Scientific Inc. (Mountain View, CA) y se preparó como una suspensión en 1 % (p/v) de carboximetilcelulosa (Sigma). La preparación se hizo usando un mortero y pistilo para generar una suspensión en el vehículo, se diluyó hasta la concentración apropiada y se usó para dosificación por sonda nasogástrica oral.

Ejemplo 1: Efecto de la administración de tanto el anticuerpo anti-CD38 como lenalidomida en un modelo de ratón de MM

Estos estudios en este ejemplo se hicieron con la autorización de UCSF IACUC.

Se establecieron modelos de ratón de xenoinjerto de mieloma múltiple (MM) subcutáneo usando líneas celulares H929 y RPMI8226. Específicamente, se obtuvieron ratones Balb/c Scid hembra de 5-6 semanas de edad de Jackson

Lab. Los ratones se alojaron durante 7-10 días antes de la implantación. Los ratones se alojaron en una sala dedicada en UCSF Mt Zion Animal Barrier Facility. Se obtuvieron células NCI-H929 y RPMI-8226 de la Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares, DSMZ, (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen), y se cultivaron en cultivo estéril en suspensión en matraces T225 del siguiente modo: NCI-H929: RPMI1640 + 20 % de FBS + L-glutamina 4 mM + piruvato de sodio 1 mM + mercaptoetanol 50 μ M. RPMI-8226: RPMI1640 + 10 % de FBS + L-glutamina 4 mM.

En el momento de la implantación, se rasuraron ratones en el flanco derecho y la región de los hombros y se anestesiaron con ipavertina. Células de MM suspensas en medio RPMI 1640 sin suero diluido 1:1 con Matrigel (BD) a una concentración de 1×10^8 células por ml se inyectaron sc en el flanco derecho en 100 μ l de volumen (1×10^7 células) usando una jeringa de 1 ml y aguja 25 g. Los ratones se monitorizaron dos veces a la semana para la aparición de tumores y, una vez fueron visibles los tumores, se recogieron mediciones dos veces a la semana para peso corporal y volumen tumoral. Se usaron balanza electrónica y compases calibradores y los datos se recogieron directamente en un programa de gestión del estudio (Study Director). Cuando el volumen tumoral medio alcanzó aproximadamente 150-200 mm³, los ratones se distribuyeron en grupos de tratamiento de 8-10 ratones por grupo y empezó la dosificación.

El programa de dosificación para hu38SB19 fue 2x/sem x 2 sem (iv, vena de la cola lateral) y lenalidomida fue qdx7 x 3 sem (po) (por vía oral, una dosis por día, 7 días a la semana, durante 21 días). Los niveles de dosis para su uso en los estudios de combinación son del siguiente modo:

Tipo de célula	Lenalidomida	hu38SB19
H929	1 mpk	0,5 mpk
RPMI8226	15 mpk	15 mpk
mpk = mg por kg de peso corporal		

Se recogieron los datos usando balanza electrónica y compases calibradores usando una aplicación de gestión del estudio denominada StudyLog (Study Director). Los gráficos se toman directamente de la aplicación. Los resultados experimentales se proporcionan en las Figuras 1A-11B.

Basándose en los resultados del agente único de hu38SB19 y lenalidomida en modelos de RPMI-8226 y NCI-H929 de xenoinjerto de mieloma múltiple, NCI-H929 parece ser un modelo más sensible a ambos agentes, mientras que RPMI-8226 parece ser más resistente a los tratamientos incluso a las dosis probadas más altas (Figuras 1-3, 5-8). Por tanto, en los estudios de combinación, se eligió una subdosis óptima para cada agente para evaluar la actividad del tratamiento de combinación (lenalidomida + hu38SB19) en el modelo de NCI de H929 mientras que se probaron dosis más altas de lenalidomida y hu38SB 19 en el modelo de RPMI-8226.

Se determinó la actividad antitumoral según patrones de NCI basándose en la relación del cambio del volumen tumoral medio de tratados / cambio del volumen tumoral medio del control x 100 (% de $\Delta T/\Delta C$). Bajos valores numéricos para $\Delta T/\Delta C$ describen actividad antitumoral más fuerte. La actividad antitumoral se define como $\Delta T/\Delta C \leq 40$ % en el mínimo. $\Delta T/\Delta C < 10$ % se considera alta actividad antitumoral.

En el modelo de RPMI-8226, hu38SB19 solo a 15 mg/kg/inyección (dos veces a la semana durante 2 semanas) fue inactivo con un % de $\Delta T/\Delta C$ de 44 %. El tratamiento con lenalidomida solo a 15 mg/kg/día (dosificado diariamente durante tres semanas) fue inactivo (61 % de $\Delta T/\Delta C$). La combinación de hu38SB19 (15 mg/kg/inyección) y lenalidomida (15 mg/kg/día) tuvo mayor actividad con % de T/C de 13 % (Figura 4). Los resultados se resumen en la Tabla 1.

TABLA 1				
Eficacia antitumoral de hu38SB19 en combinación con lenalidomida contra el modelo de RPMI-8226 de mieloma múltiple				
Agente	Dosis en mg/kg (dosis total)	Programa de administración vía IV o PO	% de $\Delta T/\Delta C$ (D69)	Actividad
PBS	-	2x/sem x 2 sem (IV)		
hu38SB19	15 (60)	2x/sem x 2 sem (IV)	44	Inactiva
Lenalidomida	15 (315)	QD x 21 d (PO)	61	Inactiva

hu38SB19 + Lenalidomida	15 (60) + 15 (315)	2x/sem x 2 sem (IV) + QD x 21 d (PO)	13	Activa
% de $\Delta T/\Delta C$ Cambio del volumen tumoral medio de tratados / Cambio del volumen tumoral medio del control x 100, IV=intravenosa, PO=oral, d=días, sem =semana, QD=una vez al día, PBS: solución salina tamponada con fosfato				

En el modelo de NCI-H929, hu38SB19 solas a 0,5 mg/kg/inyección (dos veces a la semana durante 2 semanas) fueron activas con un % de $\Delta T/\Delta C$ de 10 %. El tratamiento con lenalidomida sola a 1 mg/kg/día (dosificada diariamente durante tres semanas) fue activo (20 % de $\Delta T/\Delta C$). La combinación de hu38SB19 (0,5 mg/kg/inyección) y lenalidomida (1 mg/kg/día) tuvo mayor actividad (regresión tumoral) con % de $\Delta T/\Delta C$ de -8 % (Figura 10). Los resultados se resumen en la Tabla 2.

TABLA 2				
Eficacia antitumoral de hu38SB19 en combinación con lenalidomida contra el modelo de NCI-H929 de mieloma múltiple				
Agente	Dosis en mg/kg (dosis total)	Programa de administración vía IV o PO	% de $\Delta T/\Delta C$ (D69)	Actividad
PBS	-	2x/sem x 2 sem (IV)		
hu38SB19	0,5 (2)	2x/sem x 2 sem (IV)	10	Activa
Lenalidomida	1 (21)	QD x 21 d (PO)	20	Activa
hu38SB19 + Lenalidomida	0,5 (2) + 1 (21)	2x/sem x 2 sem (IV) + QD x 21 d (PO)	-8	Altamente activa
% de $\Delta T/\Delta C$ Cambio del volumen tumoral medio de tratados / Cambio del volumen tumoral medio del control x 100, IV=intravenosa, PO=oral, d=días, sem =semana, QD=una vez al día, PBS: solución salina tamponada con fosfato				

En ambos modelos, el tratamiento de combinación inhibió el crecimiento tumoral a un grado mucho mayor que el agente individual solo, que indica que la combinación de hu38SB19 y lenalidomida bloqueó el crecimiento de células tumorales mediante posibles mecanismos sinérgicos. Aunque los mecanismos moleculares de acción de la lenalidomida son todavía desconocidos, generalmente se cree que la lenalidomida potencia la actividad de linfocitos citotóxicos espontáneos, que es importante para la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) e induce directamente la apoptosis en células tumorales. hu38SB19 ha demostrado ADCC potente y actividad de inducción de la apoptosis directa en células tumorales y estas actividades se potencian adicionalmente por lenalidomida como se evidencia por los experimentos en el presente documento.

Se ha informado que algunos anticuerpos contra CD38, tales como daratumumab, son capaces de inducir la apoptosis solo después de la reticulación con un anticuerpo secundario sin mucho efecto directo en sí mismo. Sin embargo, en estudios preclínicos, hu38SB19 demostró potente actividad pro-apoptósica directa en células tumorales sin reticulación. Así, esta propiedad única de hu38SB 19 puede también conducir a mayor destrucción de células tumorales cuando en combinación con lenalidomida se compara con otros anticuerpos contra CD38 combinados con lenalidomida.

Ejemplo 2: Efecto de la administración de tanto anticuerpo anti-CD38 como lenalidomida en seres humanos

Se realiza un estudio de fase 1b para evaluar los efectos de un tratamiento con hu38SB19 combinado con lenalidomida y dexametasona a baja dosis en pacientes con una recaída de mieloma múltiple o mieloma múltiple resistente al tratamiento como se describe a continuación.

Los principales objetivos del estudio de fase 1b incluyen:

- Determinar la eficacia y la máxima dosis tolerada;
- Evaluar la seguridad, que incluye inmunogenicidad, de hu38SB19 en combinación con lenalidomida en recaída de mieloma múltiple o mieloma múltiple resistente al tratamiento. Se evalúa la gravedad, frecuencia e incidencia de todas las toxicidades;
- Evaluar la farmacocinética (PC) de hu38SB19 cuando se administra en combinación con lenalidomida y la PC de lenalidomida en combinación con HU38SB19 y dexametasona.

- Evaluar la relación entre efectos clínicos (acontecimiento adverso y/o respuesta tumoral) y parámetros farmacológicos (PC/farmacodinámica) y/o resultados biológicos (laboratorio correlativo);
 - Estimar la actividad (velocidad de respuesta) usando los criterios de respuesta definidos por el Grupo de Trabajo Internacional sobre el Mieloma de hu38SB19 más lenalidomida y dexametasona; y
- 5 • Describir la supervivencia global, supervivencia sin progresión (SSP) y tiempo hasta la progresión de la enfermedad en pacientes tratados con esta combinación.

Se pueden seleccionar aproximadamente 20 a 40 pacientes basándose en los siguientes criterios: Los pacientes son hombres o mujeres, pero se deben diagnosticar con mieloma múltiple y tener edades de al menos 18 años. Para cada paciente, existe una documentación de al menos 2 terapias previas (la terapia de inducción se considera una terapia previa). No existe número máximo de tratamientos previos y es aceptable trasplante de médula ósea previo.

10 Existe una evidencia confirmada de progresión de la enfermedad desde la terapia de MM inmediatamente previa o resistente al tratamiento hasta la terapia inmediatamente previa. Los pacientes pueden haber recibido fármacos inmunomoduladores (IMiDs) previos (por ejemplo, lenalidomida o talidomida). Los pacientes tienen enfermedad medible. Los pacientes son con un estado de rendimiento de Karnofsky ≥ 60 %.

15 Se incluyen mujeres en edad de procrear siempre que tengan una prueba negativa de embarazo en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 50 mUI/ml en el plazo de 10 a 4 días y nuevamente en el plazo de 24 horas antes de recetar la lenalidomida para el Ciclo 1 (las prescripciones se deben cumplir en el plazo de 7 días según se requiera por RevAssist®) y deben o bien comprometerse a la abstinencia continuada de relaciones heterosexuales o bien empezar dos métodos anticonceptivos aceptables, un método altamente eficaz y un método eficaz adicional al mismo tiempo, al menos 28

20 días antes de que empiecen a tomar lenalidomida. Las mujeres en edad de procrear también deben estar de acuerdo en pruebas de embarazo continuas. Capacidad para entender el fin y los riesgos del estudio y proporcionar consentimiento informado firmado y fechado y autorización para usar información sanitaria protegida (según las leyes de confidencialidad nacionales y locales). El paciente debe ser capaz de tomar aspirina diariamente como terapia anticoaguladora profiláctica (pacientes intolerantes a la aspirina pueden usar warfarina, heparina de bajo peso molecular o terapia antiplaquetaria equivalente).

25

Además, se excluyen los pacientes que cumplen al menos uno de los siguientes criterios:

- Diagnosticados o tratados para otro tumor maligno en el plazo de 3 años antes del enrolamiento, con la excepción de resección completa de carcinoma de células basales o carcinoma de células escamosas de la piel, un tumor maligno *in situ*, o cáncer de próstata de bajo riesgo después de terapia curativa;
- 30 • Terapia contra el cáncer previa (quimioterapia, agentes dirigidos, radioterapia e inmunoterapia) en el plazo de 21 días, excepto por agentes alquilantes (por ejemplo, melfalán) donde se requerirán 28 días o haber participado en otro ensayo clínico durante los últimos 30 días;
- Historia de enfermedad cardiovascular significativa en el plazo de los últimos 6 meses, a menos que la enfermedad esté bien controlada. Las enfermedades cardíacas significativas incluye bloqueo auriculoventricular de segundo/tercer grado; enfermedad cardíaca isquémica significativa (por ejemplo, angina); intervalo QTc >450 ms en el nivel inicial (leído por cardiólogo local); hipertensión escasamente controlada; insuficiencia cardíaca congestiva de clase II de la New York Heart Association (NYHA) (ligera limitación de la actividad física; cómodo en reposo, pero actividad física habitual da como resultado fatiga, palpitación o disnea) o peor; fracción expulsada ventricular izquierda (LVEF) <50 %;
- 35 • Trasplante de células madre periféricas previo en el plazo de 12 semanas desde la primera dosis del tratamiento en estudio;
- Requisito diario de corticosteroides (>10 mg/kg de prednisona qd) (excepto corticosteroides por inhalación);
- Evidencia de hemorragia de la mucosa o interna;
- 40 • Radioterapia previa o procedimiento quirúrgico importante en el plazo de 4 semanas desde la primera dosis del tratamiento en estudio;
- 45 • Infección activa conocida que requiere tratamiento antiinfeccioso parenteral u oral;
- Enfermedades psiquiátricas graves, alcoholismo activo o adicción a las drogas que pueda dificultar o confundir la evaluación del seguimiento;
- 50 • Cualquier acción médica que, en opinión del investigador, impondría un excesivo riesgo para el paciente. Los ejemplos de dichas afecciones incluyen cualquier enfermedad renal preexistente (aguda o crónica, a menos que se perciba que la insuficiencia renal es secundaria a MM, hipertensión, trastorno convulsivo activo o enfermedades pulmonares que impondrían un riesgo excesivo para el paciente;

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la terapia del estudio que no es susceptible a premedicación con esteroides y bloqueantes H₂;
- Conocimiento de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o infección viral activa por hepatitis B o C;
- Neuropatía $\geq$ grado 3 o neuropatía dolorosa $\geq$ grado 2 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE] v 4.0);
- Anomalías gastrointestinales, que incluye obstrucción intestinal, incapacidad para tomar medicación oral, requisito de alimentación intravenosa (IV), úlcera péptica activa o procedimientos quirúrgicos previos o resección intestinal que afecta la absorción; y
- Embarazo.

10 Los pacientes se tratan con hu38SB19 combinado con lenalidomida y dexametasona. Se administra hu38SB19 por vía intravenosa como una disolución. La lenalidomida se administra por vía oral como cápsulas. La dexametasona se administra por vía oral como comprimidos. La duración del estudio para un paciente individual incluye un periodo de selección para la inclusión de hasta 21 días, y al menos 4 semanas de tratamiento en ausencia de reacción adversa grave, toxicidad limitante de la dosis o progresión de la enfermedad más hasta 60 días de seguimiento post-tratamiento. La duración total del estudio puede ser de hasta un año.

15 Se miden los siguientes parámetros durante y/o al final del estudio:

- Número de pacientes con acontecimientos adversos cuando se trataron con hu38SB19 en combinación con lenalidomida
- Evaluación de la respuesta parcial, respuesta completa, supervivencia sin progresión y supervivencia;
- Evaluación de los siguientes parámetros PC: área bajo la curva (ABC), concentración máxima (C_{máx}) y semivida en plasma (T_{1/2})
- Número de receptores de CD38 ocupados por hu38SB19; y
- Número de anticuerpos anti-SAR en respuesta a hu38SB19.

25 *Ejemplo 3: Eficacia del anticuerpo anti-CD38 en modelos de tumor in vivo de mieloma múltiple como agente único o en combinación con lenalidomida en seres humanos, el agente de direccionamiento inmunomodulador del tratamiento de referencia, lenalidomida.*

A. Materiales y métodos

Densidad de CD38: Se determinó la densidad de CD38 usando anti-CD38-PE Quantibrit (BD Biosciences; Cat. 342371) por los protocolos recomendados por el fabricante.

30 Reactivos y compuestos: Se proporcionó hu38SB19 por Sanofi Oncology en disolución a 5 mg/ml y se guardó a 4 °C. Se diluyó hu38SB19 en solución salina estéril en preparación para la dosificación y se usó en el plazo de 10 días desde la dilución. Se administró hu38SB19 dos veces a la semana x 2 sem IV. Se obtuvo lenalidomida (TC27682) de AK Scientific Inc. (Mountain View, CA) y se preparó como una suspensión en 1 % (p/v) de carboximetilcelulosa (Sigma). La preparación se hizo usando un mortero y pistilo para generar una suspensión en el vehículo, se diluyó hasta la concentración apropiada y se usó para dosificación por sonda nasogástrica oral. Se administró lenalidomida qdx7 x 3 sem PO.

Animales de prueba: Se obtuvieron ratones Balb/c Scid hembra de 5-6 semanas de edad de Jackson Lab. Los ratones se alojaron durante 7-10 días antes de la implantación de líneas celulares de mieloma múltiple (MM). Los ratones se alojaron en una sala dedicada en UCSF Mt. Zion Animal Barrier Facility.

40 Cultivo celular: Se obtuvieron células RPMI-8226 de la Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares, DSMZ, (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen), y se cultivaron en cultivo estéril en suspensión en matraces T225. Se cultivaron RPMI-8226 en RPMI1640 + 10 % de FBS + L-glutamina 4 mM.

45 Modelo de xenoinjerto: En el momento de la implantación, se rasuraron ratones en el flanco derecho y la región de los hombros. Células de MM suspensas en medio RPMI 1640 sin suero diluido 1:1 con Matrigel (BD) a una concentración de 1×10^8 células por ml se inyectaron sc en el flanco derecho en 100 μ l de volumen (1×10^7 células) usando una jeringa de 1 ml y aguja 25 g. Los ratones se monitorizaron dos veces a la semana para la aparición de tumores y, una vez fueron visibles los tumores, se recogieron mediciones dos veces a la semana para peso corporal y volumen tumoral. Se usaron balanza electrónica y compases calibradores y los datos se recogieron directamente en un programa de gestión del estudio (Study Director). Cuando el volumen tumoral medio alcanzó

aproximadamente 150-200 mm³, los ratones se distribuyeron en grupos de tratamiento de 8-10 ratones por grupo y se inició la dosificación.

B. Resumen y conclusiones

hu38SB19 es un anticuerpo anti-CD38 humanizado cuyos efectos anti-mieloma incorporan mecanismos de ADCC, CDC y apoptosis directa. La Figura 21 muestra la densidad de la superficie celular de CD38 en múltiples líneas de células de mieloma. Véase Kim D, Park CY, Medeiros BC, Weissman IL. CD19-CD45 low/- CD38 high/CD138+ plasma cells enrich for human tumorigenic myeloma cells. *Leukemia*. 2012 Dec, 26(12):2530-7. Células plasmáticas de mieloma múltiple CD38-positivas demuestran densidades variables de la superficie celular de CD38. Todas las líneas celulares, con la excepción de XG-6, se informan como CD38-positivas. Véase Bataille R, Jégou G, Robillard N, et al. The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica*. 2006 Sept, 91(9): 1234-40. La unión de hu38SB19 a CD38 también afecta la actividad enzimática de ADPRC de CD38. *In vivo*, hu38SB19 demuestra potentes efectos antitumorales en xenoinjertos de mieloma múltiple, una enfermedad ampliamente caracterizada por células plasmáticas neoplásicas que expresan CD38. La Figura 13 muestra que la administración de un agente único de hu38SB19 da como resultado la inhibición dependiente de la dosis del crecimiento tumoral en un modelo de RPMI-8226 de flancos traseros. La magnitud y significancia de la inhibición del crecimiento tumoral al final del estudio aumentó al aumentar la dosis de hu38SB19. La Figura 14 muestra que una pauta combinada de hu38SB19 y lenalidomida da como resultado la significativa inhibición del crecimiento tumoral en un modelo de RPMI-8226 de xenoinjerto que no es robustamente sensible a la terapia de un único agente con lenalidomida. Estos datos demuestran que el agente individual hu38SB19 inhibe el crecimiento de tumores de RPMI-8226 y se combina con dosis inferiores a la eficaces de lenalidomida para producir una inhibición significativa del crecimiento tumoral. Tomados conjuntamente, estos datos soportan la evaluación adicional de hu38SB19, tanto como un agente individual como en combinación con las pautas de tratamiento de referencia, como posible terapia para el tratamiento de mieloma múltiple.

Habiendo así descrito las realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención, los expertos en la técnica deben observar que las divulgaciones en el interior son a modo de ejemplo solo y que se pueden hacer diversas otras alternativas, adaptaciones y modificaciones dentro del alcance de la presente invención. Por consiguiente, la presente invención no se limita a las realizaciones específicas como se ilustran en el presente documento, sino que solo se limita por las siguientes reivindicaciones.

30 Listado de secuencias

<110> SANOFI

THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

<120> COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN ANTICUERPOS ANTI-CD38 Y LENALIDOMIDA

<130> 034543.001P3

<160> 81

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 1

ES 2 731 548 T3

Ser Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 2

<211> 17

5 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 2

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

Gly

<210> 3

<211> 5

15 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 3

20 Arg Gly Phe Ala Tyr
1 5

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

25 <213> Mus sp.

<400> 4

30 Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr Gly Asn Gly Phe Met Asn
1 5 10 15

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

35

ES 2 731 548 T3

<400> 5

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

5 <210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus sp.

10 <400> 6

Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Phe Thr
1 5

15 <210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus sp.

20 <400> 7

Asn Ser Gly Met Asn
1 5

25 <210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 8

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

30 Gly

<210> 9
<211> 5

ES 2 731 548 T3

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 9

5

Arg Gly Phe Val Tyr
1 5

<210> 10

<211> 15

10

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 10

15

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr Gly Asn Ser Phe Leu Lys
1 5 10 15

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

20

<213> Mus sp.

<400> 11

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

25

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

30

<400> 12

Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Tyr Thr
1 5

35

<210> 13

ES 2 731 548 T3

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

5 <400> 13

Asp Tyr Trp Met Gln
1 5

<210> 14

10 <211> 17

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 14

15

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

Gly

<210> 15

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 15

25

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

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

30 <213> Mus sp.

<400> 16

ES 2 731 548 T3

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val Val Ala
1 5 10

<210> 17

<211> 7

5 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 17

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile
1 5

10

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

15 <213> Mus sp.

<400> 18

Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr Thr
1 5

20

<210> 19

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

25

<400> 19

Gly Ser Trp Met Asn
1 5

30 <210> 20

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus sp.

35 <400> 20

ES 2 731 548 T3

Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 21

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 21

10 Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

15 <213> Mus sp.

<400> 22

20 Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

25 <400> 23

Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr
1 5

30 <210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

ES 2 731 548 T3

<400> 24

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr Thr
1 5

5 <210> 25

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

10 <400> 25

Ser Tyr Thr Leu Ser
1 5

<210> 26

15 <211> 17

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 26

20

Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Glu
1 5 10 15

Gly

<210> 27

<211> 8

25 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 27

30

Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe
1 5

<210> 28

<211> 11

ES 2 731 548 T3

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 28

5

Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 29

<211> 7

10

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 29

15

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

20

<213> Mus sp.

<400> 30

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

25

<210> 31

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

30

<400> 31

Asn Phe Gly Met His
1 5

35

<210> 32

ES 2 731 548 T3

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus sp.

5 <400> 32

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

Gly

<210> 33

10 <211> 11

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 33

15

Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 34

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 34

25

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala
1 5 10

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

30 <213> Mus sp.

<400> 35

ES 2 731 548 T3

Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser
1 5

5
<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 36

10
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

15
<210> 37
<211> 336
<212> ADN
<213> Mus sp.

20
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)
<400> 37

ES 2 731 548 T3

```

aac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct ctt ggg      48
Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1           5           10           15

cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gaa agt gtt gag att tat      96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr
           20           25           30

ggc aat ggt ttt atg aac tgg ttc cag cag aaa cca gga cag cca ccc      144
Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
           35           40           45

aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc      192
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
           50           55           60

agg ttc agt ggc agt ggg tct agg aca gag ttc acc ctc acc att gat      240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65           70           75           80

cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt caa caa att aat      288
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
           85           90           95

gag gat cca ttc acg ttc ggc tgc ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg      336
Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
           100           105           110

```

<210> 38

<211> 112

5 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 38

```

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr
           20           25           30

Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
           35           40           45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
           50           55           60

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

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
           85           90           95

Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

```

10

100

105

110

ES 2 731 548 T3

<210> 39

<211> 336

<212> ADN

<213> Mus sp.

5

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(336)

10

<400> 39

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

<210> 40

15

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 40

20

ES 2 731 548 T3

```

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr
          20           25           30

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
          50           55           60

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

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
          85           90           95

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

```

<210> 41

5

<211> 324

<212> ADN

<213> Mus sp.

<220>

10

<221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 41

ES 2 731 548 T3

```

gac att gtg atg gcc cag tct cac aaa ttc atg tcc aca tca gtt gga      48
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1           5           10           15

gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg agt act gtt      96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
           20           25           30

gtg gcc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cga ctg att      144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile
           35           40           45

tac tcg gca tcc tat cgg tat att gga gtc cct gat cgc ttc act ggc      192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
           50           55           60

agt gga tct ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc agt gtg cag gct      240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
           65           70           75           80

gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa cat tat agt cct ccg tac      288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
           85           90           95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg      324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
           100           105

```

<210> 42

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 42

10

```

Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1           5           10           15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
           20           25           30

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

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

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

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
           85           90           95

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

```

ES 2 731 548 T3

<210> 43

<211> 324

<212> ADN

<213> Mus sp.

5

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(324)

10

<400> 43

gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ttg tcc aca tca gtt gga	48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly	
1 5 10 15	
gac agg gtc agt atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg gtt act gct	96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala	
20 25 30	
gtt gcc tgg ttt caa cag aaa cca gga caa tct cca aaa cta ctg att	144
Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile	
35 40 45	
tat tgc gca tcc cac cgg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc	192
Tyr Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly	
50 55 60	
agt gga tct ggg aca gat ttc act ttc acc atc atc agt gtg cag gct	240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala	
65 70 75 80	
gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt caa caa cat tat act act ccc acg	288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr	
85 90 95	
acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gac ttc aga cgg	324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg	
100 105	

15

<210> 44

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus sp.

20

<400> 44

ES 2 731 548 T3

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly
1           5           10           15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala
          20           25           30

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

Tyr Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
          50           55           60

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

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr
          85           90           95

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

```

<210> 45

<211> 324

5 <212> ADN

<213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)..(324)

<400> 45

```

gac act gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ata tcc aca tca gtt gga      48
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly
1           5           10           15

gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gtt gtg ggt agt gct      96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
          20           25           30

gta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg caa tct cct aaa cta ctg att      144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
          35           40           45

tac tgg gca tcc acc cgg cac act gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc      192

```

ES 2 731 548 T3

Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly		
50						55					60						
agt	gga	tct	ggg	aca	gat	ttc	act	ctc	acc	att	agc	aat	gtg	cag	tct		240
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Val	Gln	Ser		
65					70					75				80			
gaa	gac	ttg	gca	gat	tat	ttc	tgt	cag	caa	tat	aac	agc	tat	ccg	tac		288
Glu	Asp	Leu	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Pro	Tyr		
				85				90						95			
acg	ttc	gga	ggg	ggg	acc	aag	ctg	gaa	ata	aaa	cgg						324
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg						
			100					105									

<210> 46

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 46

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

10

<210> 47

<211> 324

<212> ADN

15 <213> Mus sp.

<220>

ES 2 731 548 T3

<221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 47

5

```

gac att gtg atg acc cag tct caa aaa ttc atg tcc aca tca gta gga      48
    Asp Ile Val Met  Thr Gln Ser Gln Lys  Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
    1          5          10          15

gac agg gtc agc gtc acc tgc aag gcc agt cag aat gtg ggt act aat      96
Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys  Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
          20          25          30

gtt gcc tgg tat caa cac aaa cca gga caa tcc cct aaa ata atg att      144
Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile
          35          40          45

tat tcg gcg tcc tcc cgg tac agt gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc      192
Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
          50          55          60

agt gga tct ggg aca ctt ttc act ctc acc atc aac aat gtg cag tct      240
Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser
        65          70          75          80

gaa gac ttg gca gag tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat cct ctc      288
Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
          85          90          95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg      324
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
          100          105

```

<210> 48

10

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 48

15

ES 2 731 548 T3

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

<210> 49

<211> 342

5 <212> ADN

<213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)..(342)

<400> 49

ES 2 731 548 T3

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag	48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu	
1 5 10 15	
aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ctc aca agc tac	96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr	
20 25 30	
gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg	144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met	
35 40 45	
ggc tgg ata aac acc tac act gga gaa cca aca tat gct gat gac ttt	192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe	
50 55 60	
aag gga cgt ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc ttt	240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe	
65 70 75 80	
ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt	288
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys	
85 90 95	
gta aga cgc ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc act gtc	336
Val Arg Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val	
100 105 110	
tct gca	342
Ser Ala	

<210> 50

<211> 114

5 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 50

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

10

ES 2 731 548 T3

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

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

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

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

Ser Ala

<210> 51

<211> 342

5 <212> ADN

<213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)..(342)

<400> 51

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag	48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu	
1 5 10 15	
aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca aac tct	96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser	
20 25 30	
gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg	144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met	
35 40 45	
ggc tgg ata aac acc tac act gga gag ccg aca tat gct gat gac ttc	192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe	
50 55 60	
aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc tct gcc tat	240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr	
65 70 75 80	
ttg cag atc agt aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt	288
Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys	
85 90 95	
gca aga agg ggt ttt gtt tac tgg ggc caa ggg act ctg gta act gtc	336
Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val	
100 105 110	
tct gca	342
Ser Ala	

ES 2 731 548 T3

<210> 52

<211> 114

<212> PRT

<213> Mus sp.

5

<400> 52

```

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

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
      35             40             45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50             55             60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr
 65             70             75             80

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

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

Ser Ala

```

10

<210> 53

<211> 360

<212> ADN

<213> Mus sp.

15

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 53

20

ES 2 731 548 T3

cag gtt cag ctc cag cag tct ggg gct gag ctg gca aga cct ggg act	48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Thr	
1 5 10 15	
tca gtg aag ttg tcc tgt aag gct tct ggc tac acc ttt act gac tac	96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr	
20 25 30	
tgg atg cag tgg gta aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gag tgg att	144
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
35 40 45	
ggg act att tat cct gga gat ggt gat act ggg tac gct cag aag ttc	192
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe	
50 55 60	
aag ggc aag gcc aca ttg act gcg gat aaa tcc tcc aaa aca gtc tac	240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr	
65 70 75 80	
atg cac ctc agc agt ttg gct tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt	288
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
gca aga ggg gat tac tac ggt agt aat tct ttg gac tat tgg ggt caa	336
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln	
100 105 110	
gga acc tca gtc acc gtc tcc tca	360
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser	
115 120	

<210> 54

5 <211> 120

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 54

10

ES 2 731 548 T3

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

<210> 55

<211> 357

5 <212> ADN

<213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)..(357)

<400> 55

ES 2 731 548 T3

```

cag gtc cag tta cag caa tct gga cct gaa ctg gtg agg cct ggg gcc      48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1          5          10          15

tca gtg aag att tcc tgc aaa act tct ggc tac gca ttc agt ggc tcc      96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Gly Ser
          20          25          30

tgg atg aac tgg gtg aag cag agg cct gga cag ggt cta gag tgg att      144
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
          35          40          45

gga cgg att tat ccg gga gat gga gat atc att tac aat ggg aat ttc      192
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe
50          55          60

agg gac aag gtc aca ctg tct gca gac aaa tcc tcc aac aca gcc tac      240
Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65          70          75          80

atg cag ctc agc agc ctg acc tct gtg gac tct gcg gtc tat ttt tgt      288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
          85          90          95

tcg aga tgg ggg aca ttt acg ccg agt ttt gac tat tgg ggc caa ggc      336
Ser Arg Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
          100          105          110

acc act ctc aca gtc tcc tca      357
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
          115

```

<210> 56

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 56

```

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

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

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

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe
          50          55          60

```

10

ES 2 731 548 T3

```

Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65              70              75              80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
            85              90              95

Ser Arg Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100              105              110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
            115

```

<210> 57

<211> 351

5 <212> ADN

<213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)..(351)

<400> 57

```

gac gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg      48
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1              5              10              15

tcc ctg aaa ctc tcc tgt gaa gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat      96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20              25              30

acc ctg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag acg agg ctg gag tgg gtc      144
Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val
            35              40              45

gca acc att agt att ggt ggt cgc tac acc tat tat cca gac agt gtg      192
Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
            50              55              60

gag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac      240
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65              70              75              80

ctg caa atg aac agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt      288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
            85              90              95

aca aga gat ttt aat ggt tac tct gac ttc tgg ggc caa ggc acc act      336
Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100              105              110

ctc aca gtc tcc tca
Leu Thr Val Ser Ser
            115

```

15

<210> 58

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus sp.

5

<400> 58

```

Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1          5          10          15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
      20          25          30

Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val
      35          40          45

Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
      50          55          60

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

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

Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
      100          105          110

Leu Thr Val Ser Ser
      115

```

10

<210> 59

<211> 360

<212> ADN

<213> Mus sp.

15

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 59

20

ES 2 731 548 T3

aat gta cag ctg gta gag tct ggg gga ggc tta gtg cag cct gga ggg	48
Asn Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
1 5 10 15	
tcc cgg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt aac ttt	96
Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe	
20 25 30	
gga atg cac tgg gtt cgt cag gct cca gag aag ggt ctg gag tgg gtc	144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val	
35 40 45	
gca tac att cgt agt ggc agt ggt acc atc tac tat tca gac aca gtg	192
Ala Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val	
50 55 60	
aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat ccc aag aac acc ctg ttc	240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe	
65 70 75 80	
ctg caa atg acc agt cta agg tct gag gac acg gcc atg tat tac tgt	288
Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
gca aga tcc tac tat gat ttc ggg gcc tgg ttt gct tac tgg ggc caa	336
Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln	
100 105 110	
ggg act ctg gtc act gtc tct gca	360
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala	
115 120	

<210> 60

5 <211> 120

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 60

10

ES 2 731 548 T3

```

Asn Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1          5          10          15

Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
          20          25          30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35          40          45

Ala Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val
          50          55          60

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

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

Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
          100          105          110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
          115          120

```

<210> 61

<211> 324

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)..(324)

<400> 61

ES 2 731 548 T3

```

gat atc gta atg acc cag tcc cac ctg agt atg agt acc tcc ctg gga      48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1           5           10           15

gat cct gtg tca atc act tgc aag gcc tca cag gat gtg agc acc gtc      96
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
           20           25           30

gtt gct tgg tat cag cag aag ccc ggg caa tca ccc aga cgt ctc atc      144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
           35           40           45

tac tca gca tca tac cgt tac atc ggg gtg cct gac cga ttt act ggc      192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
           50           55           60

tct ggc gct ggc aca gat ttc acc ttt aca att agt tcc gtc cag gcc      240
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
           65           70           75           80

gaa gac ctg gcc gtg tac tac tgc cag cag cac tac agt ccc cca tac      288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
           85           90           95

act ttc ggg gga ggg act aag ctc gaa atc aaa cgt      324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
           100           105

```

<210> 62

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

```

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

Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
           20           25           30

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

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

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

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
           85           90           95

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

```

10

ES 2 731 548 T3

<210> 63

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

5

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(324)

10

<400> 63

gac att gtt atg gct caa agc cat ctg tct atg agc aca tct ctg gga	48
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly	
1 5 10 15	
gat cct gtg tcc atc act tgc aaa gcc agt caa gac gtg tct aca gtt	96
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val	
20 25 30	
gtt gca tgg tat caa cag aag cca ggc cag tca ccc aga cgg ctc att	144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile	
35 40 45	
tac tca gct tct tac cga tac atc ggg gtc cct gac aga ttt aca ggt	192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly	
50 55 60	
agt ggg gcc ggt act gac ttc act ttt act atc tca tcc gta caa gcc	240
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala	
65 70 75 80	
gaa gac ctg gca gta tat tac tgc cag caa cat tat tcc cca ccc tac	288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr	
85 90 95	
aca ttc ggc ggg ggt act aag ctg gaa att aaa cgt	324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	
100 105	

<210> 64

15

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

20

ES 2 731 548 T3

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

Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 65

5 <211> 360

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

10 <221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 65

ES 2 731 548 T3

cag gta cag ctc gtt cag tcc ggc gcc gag gta gct aag cct ggt act	48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr	
1 5 10 15	
tcc gta aaa ttg tcc tgt aag gct tcc ggg tac aca ttt aca gac tac	96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr	
20 25 30	
tgg atg cag tgg gta aaa cag cgg cca ggt cag ggc ctg gag tgg att	144
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
35 40 45	
gga aca ata tat ccc ggc gac ggc gac aca ggc tat gcc cag aag ttt	192
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe	
50 55 60	
caa ggc aag gca acc ctt act gct gat aaa tct tcc aag act gtc tac	240
Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr	
65 70 75 80	
atg cat ctg tct tcc ttg gca tct gag gat agc gct gtc tat tac tgt	288
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
gct agg ggg gac tac tat ggg tca aat tcc ctg gat tac tgg ggc cag	336
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln	
100 105 110	
ggc acc agt gtc acc gtg agc agc	360
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser	
115 120	

<210> 66

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

ES 2 731 548 T3

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

<210> 67

<211> 324

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)..(324)

<400> 67

gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc acc atc tcc acc tct gtg ggc 48
 Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Ile Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtg gtg ggc tcc gcc 96
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
 20 25 30
 gtg gcc tgg tat cag cag aag cct gcc cag tcc cct aag ctg ctg atc 144
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc gcc gtg cct gac cgg ttc acc gcc 192
 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

ES 2 731 548 T3

50	55	60	
tcc ggc agc ggc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc			240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser			
65	70	75	80
gac gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac			288
Asp Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr			
	85	90	95
acc ttt ggc ggc gga aca aag ctg gag atc aag cgt			324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg			
	100	105	

<210> 68

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

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

10

<210> 69

<211> 324

<212> ADN

15 <213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

ES 2 731 548 T3

<222> (1)..(324)

<400> 69

5	gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc tcc atc tcc acc tcc atc ggc	48
	Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ile Gly	
	1 5 10 15	
	gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtg gtg ggc tcc gcc	96
	Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala	
	20 25 30	
	gtg gcc tgg tat cag cag aag cct gcc cag tcc cct aag ctg ctg atc	144
	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile	
	35 40 45	
	tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc gcc gtg cct gcc cgg ttc acc ggc	192
	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly	
	50 55 60	
	tcc ggc agc ggc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc	240
	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser	
	65 70 75 80	
	gag gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac	288
	Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr	
	85 90 95	
	acc ttt ggc ggc gga aca aag ctg gag atc aag cgt	324
	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	
	100 105	

<210> 70

<211> 108

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

ES 2 731 548 T3

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

<210> 71

<211> 351

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)..(351)

<400> 71

ES 2 731 548 T3

```

gag gtg cag ctg gtg gag tct ggc ggc gga ctg gtg aag cct ggc ggc      48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1          5          10          15

tcc ctg agg ctg tcc tgt gag gcc tcc ggc ttc acc ttc tcc tcc tac      96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
          20          25          30

acc ctg tcc tgg gtg agg cag acc cct ggc aag ggc ctg gag tgg gtg      144
Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35          40          45

gcc acc atc tcc atc ggc ggc agg tac acc tac tac cct gac tcc gtg      192
Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50          55          60

aag ggc cgg ttc acc atc tcc cgg gac aac gcc aag aac acc ctg tac      240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65          70          75          80

ctg cag atg aac tcc ctg aag tcc gag gac acc gcc atg tac tac tgt      288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
          85          90          95

acc cgg gac ttc aac ggc tac tcc gac ttc tgg ggc cag ggc acc aca      336
Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
          100          105          110

ctg acc gtg tcc tcc      351
Leu Thr Val Ser Ser
          115

```

<210> 72

<211> 117

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

```

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
          20          25          30

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

Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

```

10

ES 2 731 548 T3

50

55

60

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

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

Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 73

<211> 36

5 <212> ADN

<213> Mus sp.

<400> 73

ggaggatccatagacagatgggggtgtcgttttggc 36

10

<210> 74

<211> 32

<212> ADN

<213> Mus sp.

15

<400> 74

ggaggatcccttgaccaggcatcctagagtca 32

<210> 75

20

<211> 32

<212> ADN

<213> Mus sp.

<220>

25

<221> característica_misc

<222> (1)..(32)

<223> las bases mixtas se definen como sigue: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K= G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

	<400> 75	
	cttccggaattcsargtnmagctgsagsagtc	32
	<210> 76	
5	<211> 35	
	<212> ADN	
	<213> Mus sp.	
	<220>	
10	<221> característica_misc	
	<222> (1)..(35)	
	<223> las bases mixtas se definen como sigue: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K= G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T	
15	<400> 76	
	cttccggaattcsargtnmagctgsagsagtcwgg	35
	<210> 77	
	<211> 31	
20	<212> ADN	
	<213> Mus sp.	
	<220>	
	<221> característica_misc	
25	<222> (1)..(31)	
	<223> las bases mixtas se definen como sigue: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K= G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T	
	<400> 77	
30	ggagctcgayattgtgmtsacmcarwctmc a	31
	<210> 78	
	<211> 46	
	<212> ADN	
35	<213> Mus sp.	
	<400> 78	

ES 2 731 548 T3

tatagagctcaagcttggatgggtgggaagatggatacagttggtgc 46

<210> 79

<211> 21

5 <212> ADN

<213> Mus sp.

<400> 79

atggagtcacagattcaggt c 21

10

<210> 80

<211> 32

<212> ADN

<213> Mus sp.

15

<400> 80

tttgaattccagtaacttcaggtgtccactc 32

<210> 81

20

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

25

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

Gly

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende anticuerpo anti-CD38 para su uso en el tratamiento de mieloma múltiple en un sujeto humano, en donde el tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de lenalidomida, opcionalmente lenalidomida,
 - 5 en donde el sujeto ha recibido al menos una terapia previa o al menos dos terapias previas para mieloma múltiple, y en donde el anticuerpo anti-CD38 comprende:
 - una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 13, 81 y 15, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 16, 17 y 18,
 - 10 opcionalmente en donde el anticuerpo anti-CD38 es capaz de destruir una célula CD38⁺ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).
 2. Una composición que comprende un compuesto de lenalidomida, opcionalmente lenalidomida, para su uso en el tratamiento de mieloma múltiple en un sujeto humano, en donde el tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-CD38,
 - 15 en donde el sujeto ha recibido al menos una terapia previa o al menos dos terapias previas para mieloma múltiple, y en donde el anticuerpo anti-CD38 comprende una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 13, 81 y 15, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 16, 17 y 18,
 - 20 opcionalmente en donde el anticuerpo anti-CD38 es capaz de destruir una célula CD38⁺ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).
 3. La composición para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde el anticuerpo anti-CD38 se va a administrar por vía intravenosa, en donde el compuesto de lenalidomida se va a administrar por vía oral, o en donde el anticuerpo anti-CD38 y el compuesto de lenalidomida se van a administrar secuencialmente.
 - 25 4. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho tratamiento comprende además la administración de un compuesto de dexametasona, opcionalmente dexametasona, al sujeto.
 5. La composición para su uso según la reivindicación 4, en donde el compuesto de dexametasona se va a administrar por vía oral.
 6. La composición para su uso según la reivindicación 4 o 5, en donde el anticuerpo anti-CD38, el compuesto de lenalidomida y el compuesto de dexametasona se van a administrar secuencialmente.
 7. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde dicho tratamiento comprende además la administración de un agente anticoagulante al sujeto, opcionalmente en donde el agente anticoagulante se selecciona del grupo que consiste en aspirina y warfarina.
 8. La composición para su uso según la reivindicación 7, en donde el anticuerpo anti-CD38, el compuesto de lenalidomida y el agente anticoagulante se van a administrar secuencialmente.
 9. Una composición para el tratamiento de mieloma múltiple en un sujeto humano que ha recibido al menos una terapia previa o al menos dos terapias previas para mieloma múltiple, comprendiendo la composición:
 - a) un anticuerpo anti-CD38 que comprende una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 13, 81 y 15, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 16, 17 y 18,
 - 40 opcionalmente en donde el anticuerpo anti-CD38 es capaz de destruir una célula CD38⁺ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); y
 - b) un compuesto de lenalidomida, opcionalmente lenalidomida.
 10. La composición de la reivindicación 9, que comprende además un compuesto de dexametasona, opcionalmente dexametasona.
 11. Un kit que comprende:

- a) un anticuerpo anti-CD38 que comprende una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 13, 81 y 15, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 16, 17 y 18,
- 5 opcionalmente en donde el anticuerpo anti-CD38 es capaz de destruir una célula CD38⁺ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); y
- b) un compuesto de lenalidomida, opcionalmente lenalidomida.
12. El kit de la reivindicación 11, en donde el anticuerpo anti-CD38 y el compuesto de lenalidomida se envasan para administración secuencial a un sujeto.
- 10 13. El kit de la reivindicación 11 o 12, que comprende además un compuesto de dexametasona, opcionalmente dexametasona, y/o un agente anticoagulante.
14. Una combinación para el tratamiento de mieloma múltiple en un sujeto humano que ha recibido al menos una terapia previa o al menos dos terapias previas para mieloma múltiple, comprendiendo la combinación:
- 15 (i) un anticuerpo anti-CD38 que comprende una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 13, 81 y 15, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 16, 17 y 18,
- opcionalmente en donde el anticuerpo anti-CD38 es capaz de destruir una célula CD38⁺ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); y
- (ii) un compuesto de lenalidomida, opcionalmente lenalidomida; y, opcionalmente
- (iii) un compuesto de dexametasona, opcionalmente dexametasona; y, opcionalmente
- 20 (iv) un agente anticoagulante, opcionalmente en donde el agente anticoagulante se selecciona del grupo que consiste en aspirina y warfarina.
15. La combinación de la reivindicación 14, en donde la combinación es para uso secuencial.
16. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 9-10 o la combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 14-15, en donde el
- 25 anticuerpo anti-CD38 comprende una región variable de la cadena pesada (V_H) que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 66 y una región variable de la cadena ligera (V_L) que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 62.
17. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 9-10 o la combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 14-15, en donde el sujeto
- 30 presenta evidencia de que el cáncer evolucionó mientras que el sujeto recibía una terapia previa.
18. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 9-10 o la combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 14-15, en donde el sujeto fue resistente a una terapia previa.
19. Un anticuerpo anti-CD38 para su uso en el tratamiento de mieloma múltiple en un sujeto humano, en
- 35 combinación con un compuesto de lenalidomida, opcionalmente lenalidomida, en donde el sujeto ha recibido al menos una terapia previa o al menos dos terapias previas para mieloma múltiple,
- en donde dicho anticuerpo comprende:
- una cadena pesada que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten
- 40 en SEQ ID NOs: 13, 81 y 15, y una cadena ligera que comprende tres CDRs secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en SEQ ID NOs: 16, 17 y 18,
- opcionalmente en donde el anticuerpo anti-CD38 es capaz de destruir una célula CD38⁺ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).
20. El anticuerpo anti-CD38 para su uso según la reivindicación 19, en donde dicho anticuerpo comprende una
- 45 región variable de la cadena pesada (V_H) que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 66 y una región variable de la cadena ligera (V_L) que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 62.
21. El anticuerpo anti-CD38 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 19-20, en donde el anticuerpo anti-CD38 está además en combinación con un compuesto de dexametasona, opcionalmente dexametasona.

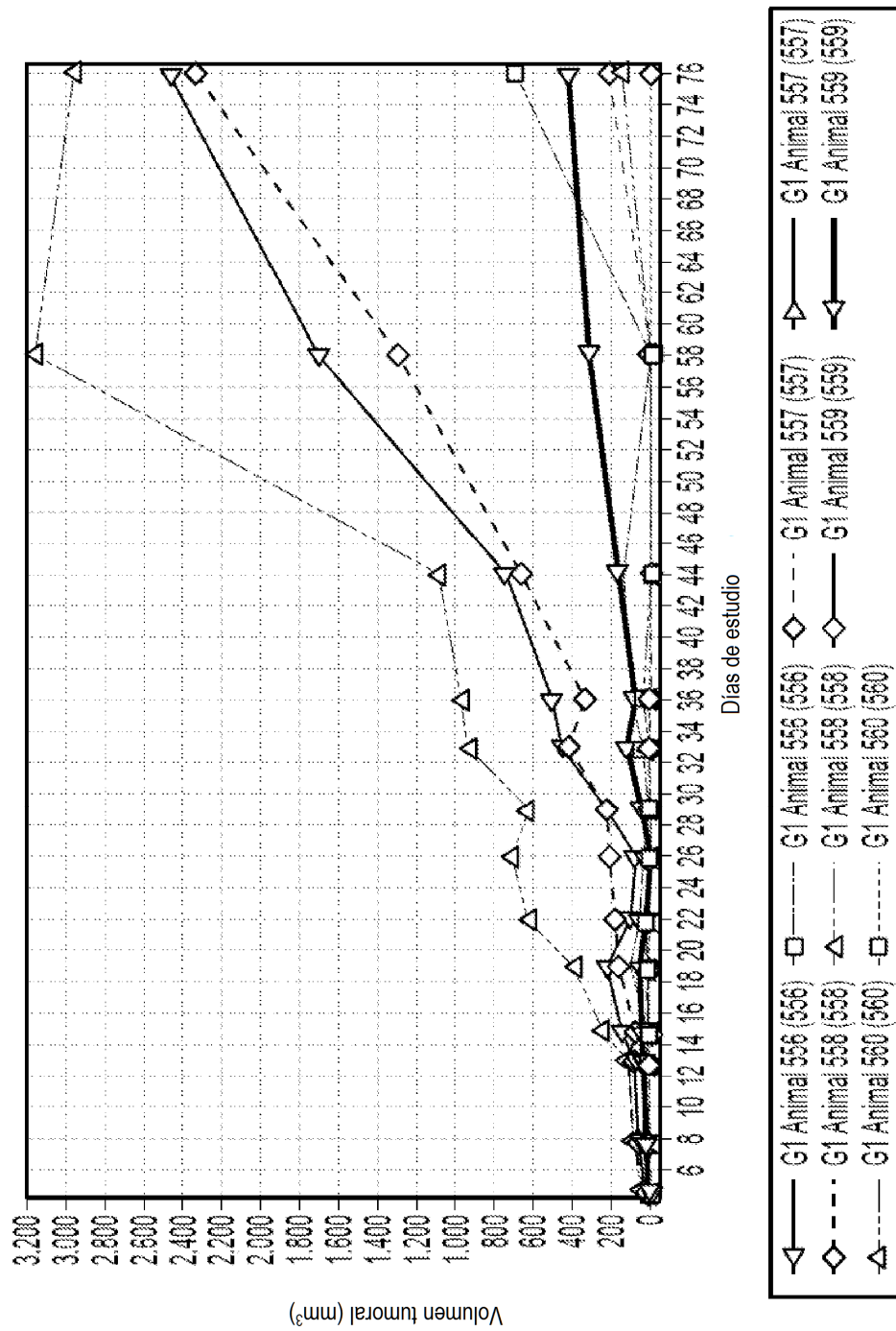


Fig. 1A

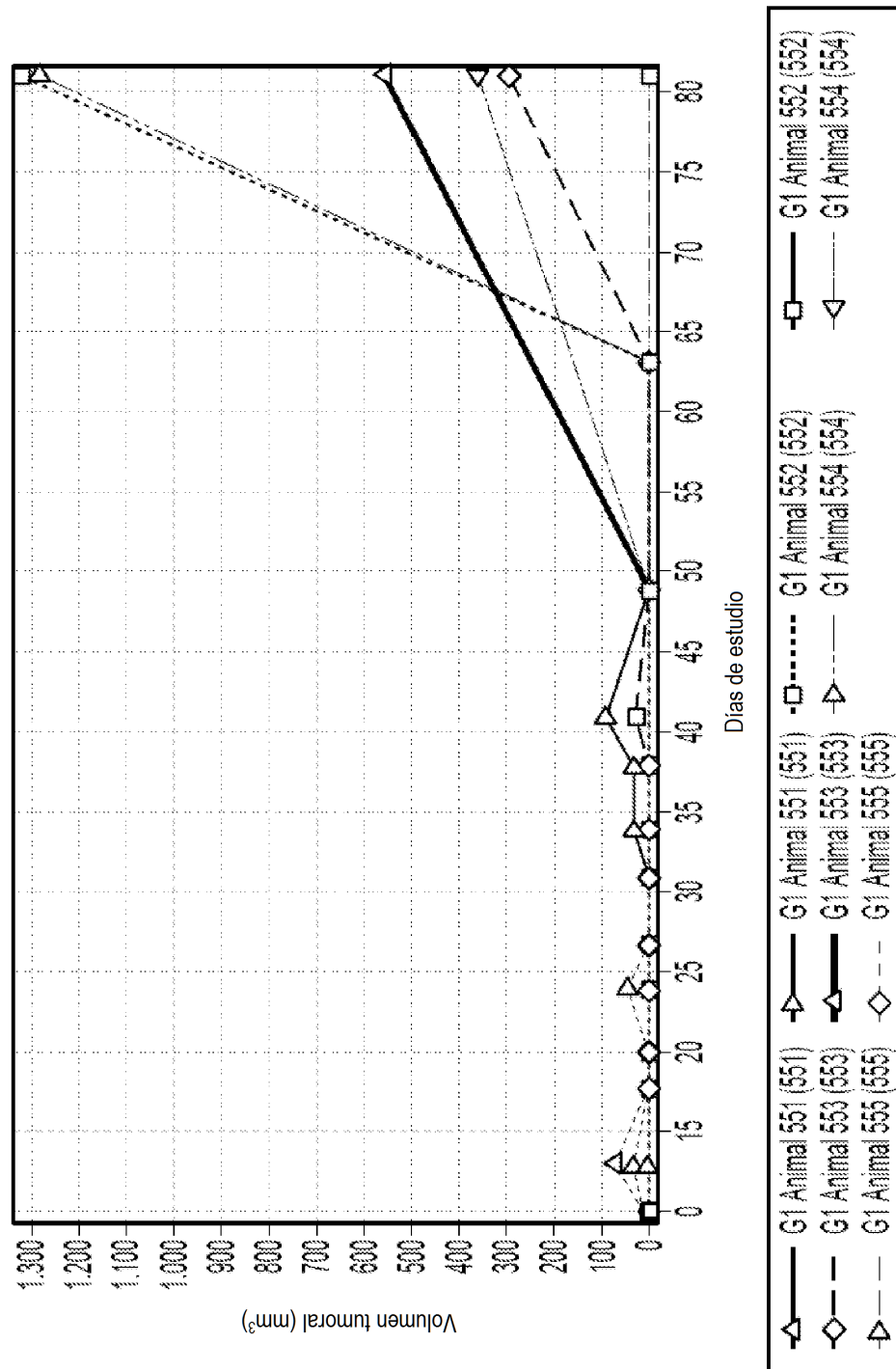


Fig. 1B

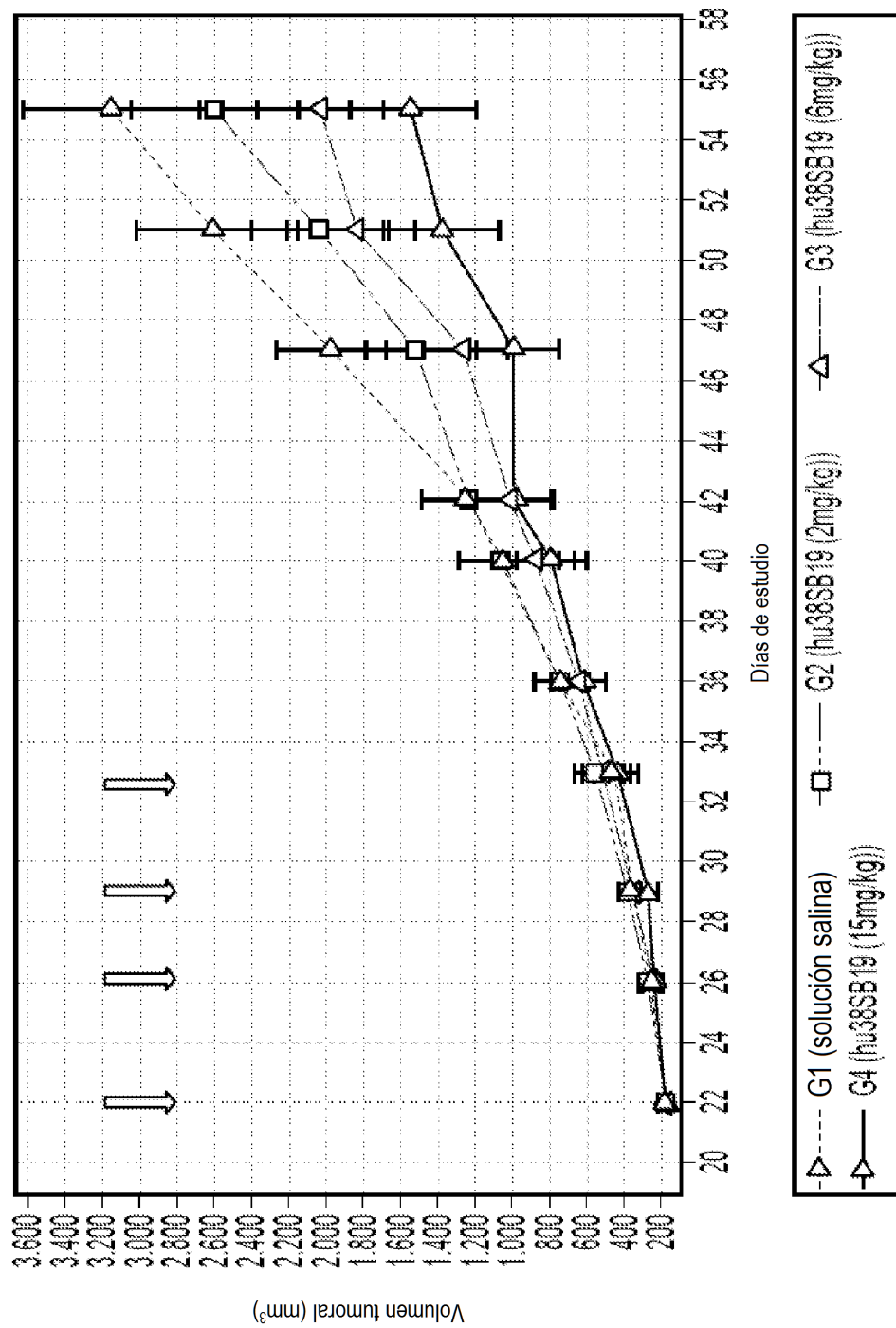


Fig. 2A

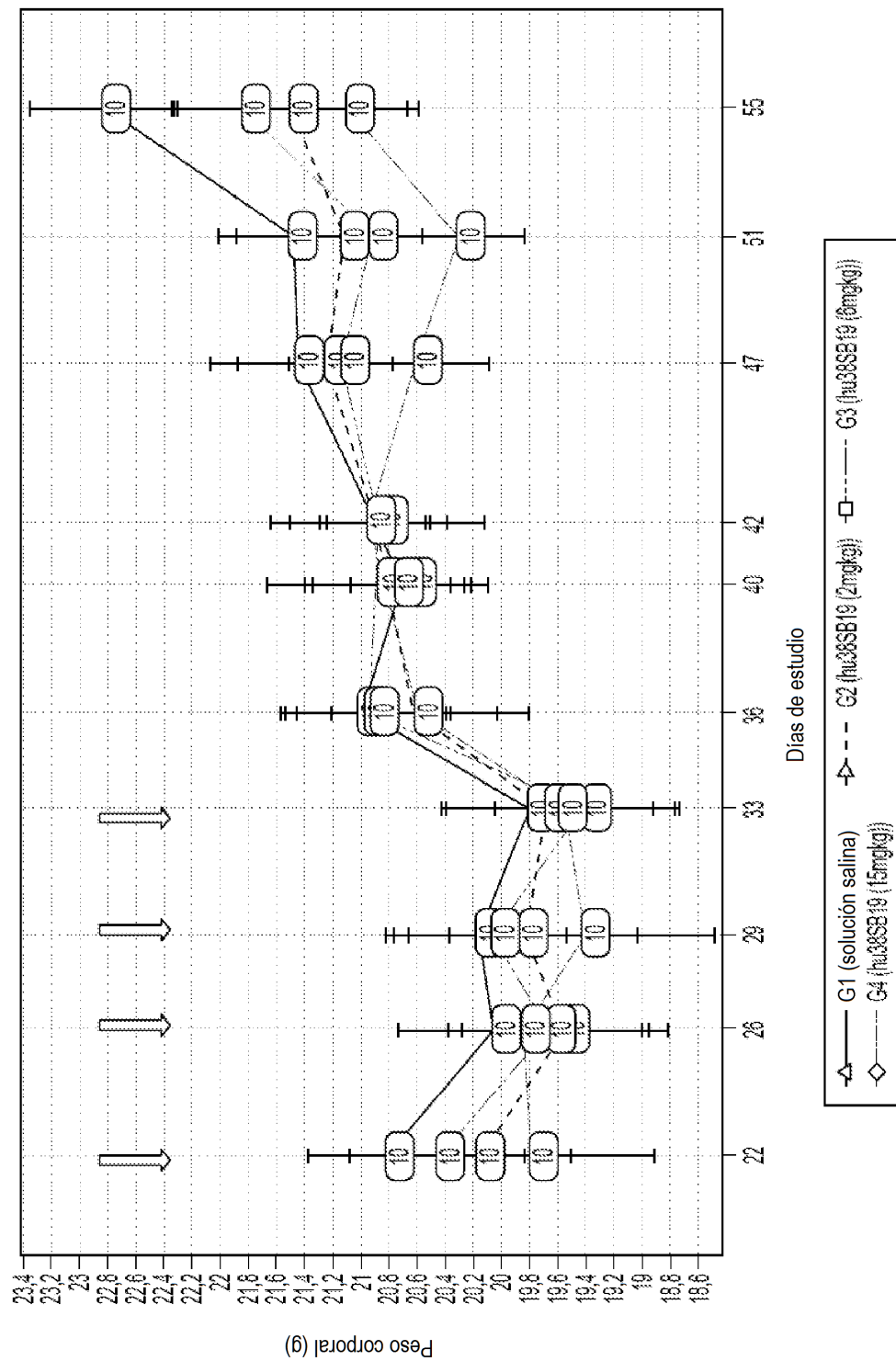


Fig. 2B

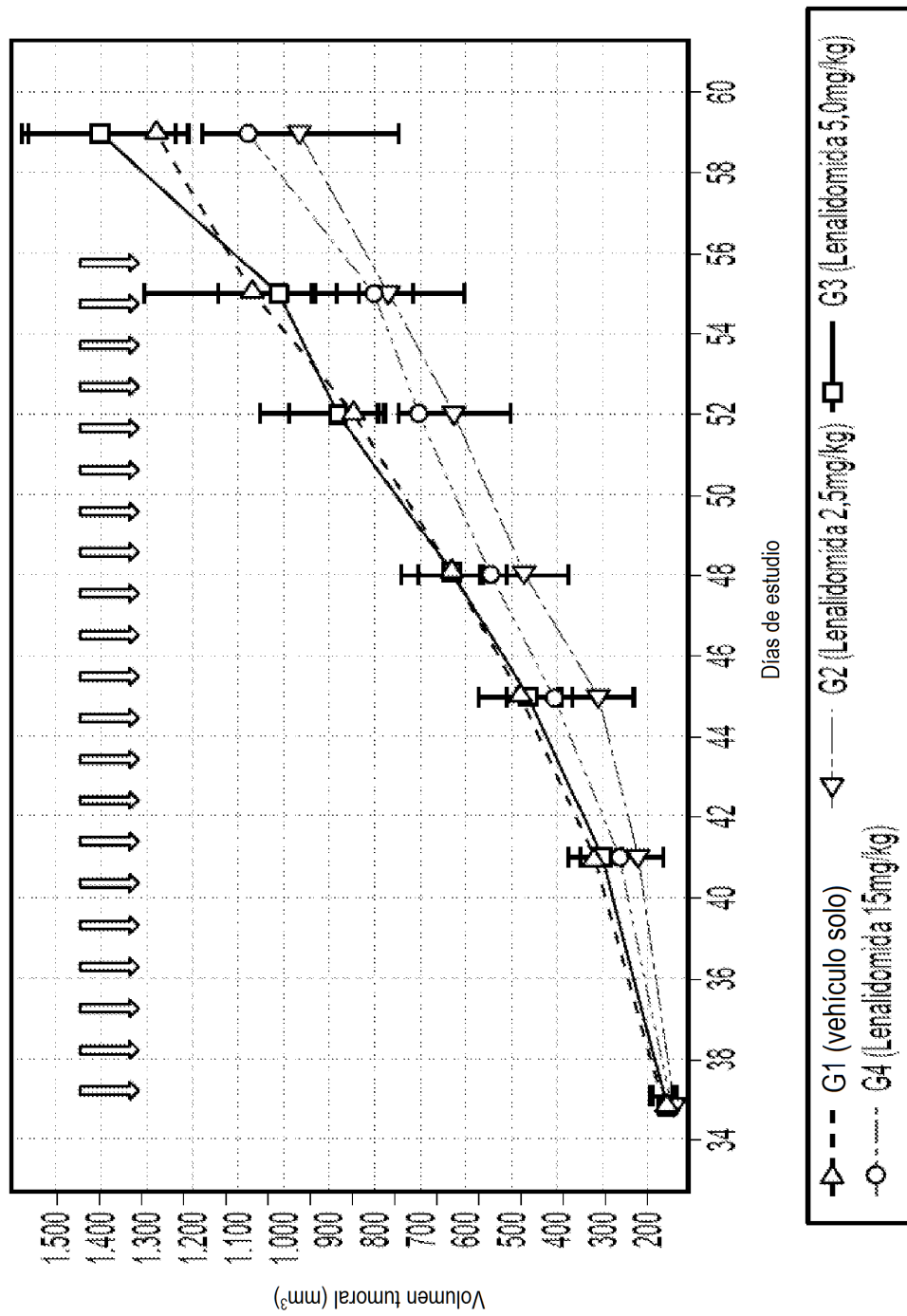


Fig. 3A

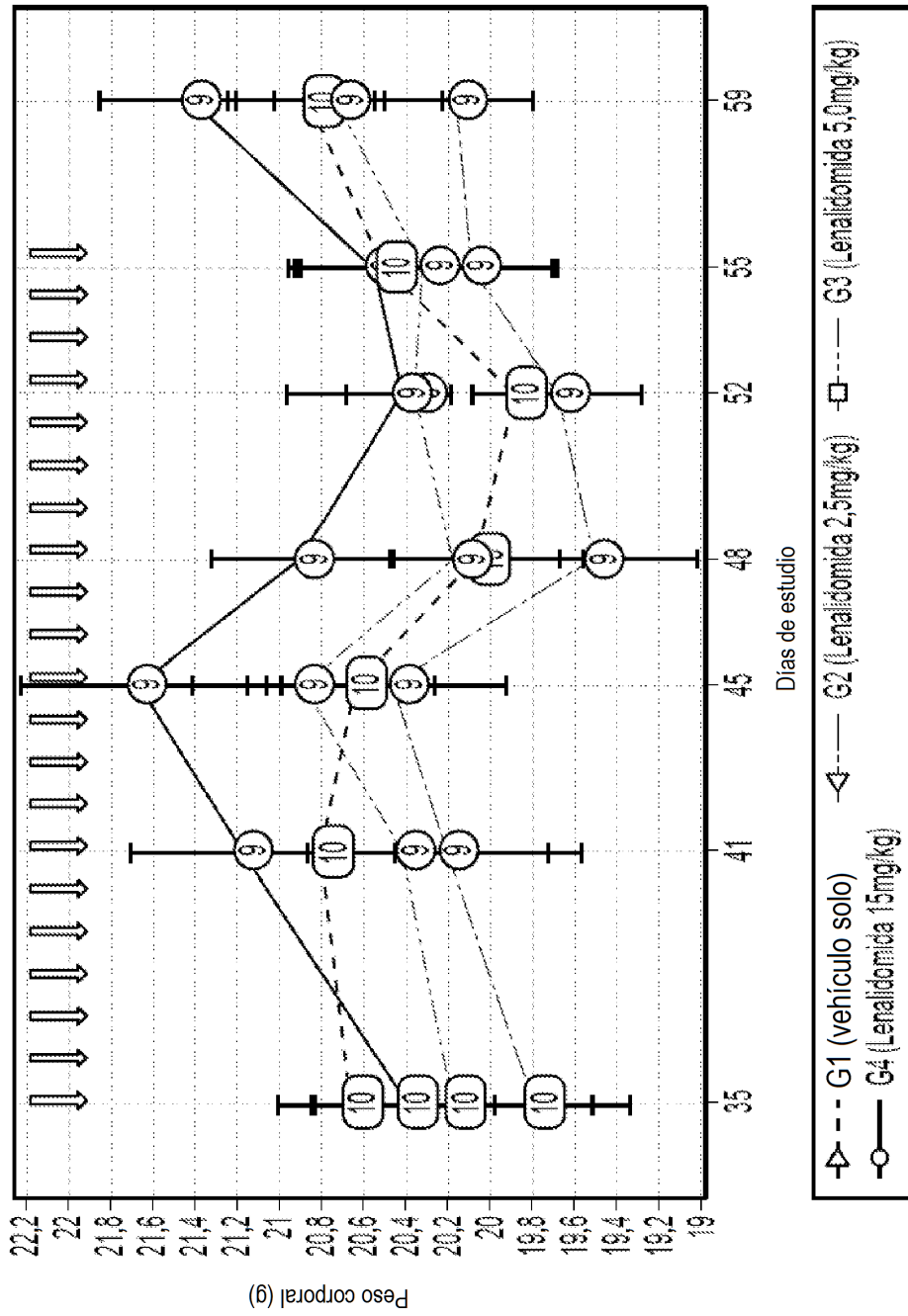


Fig. 3B

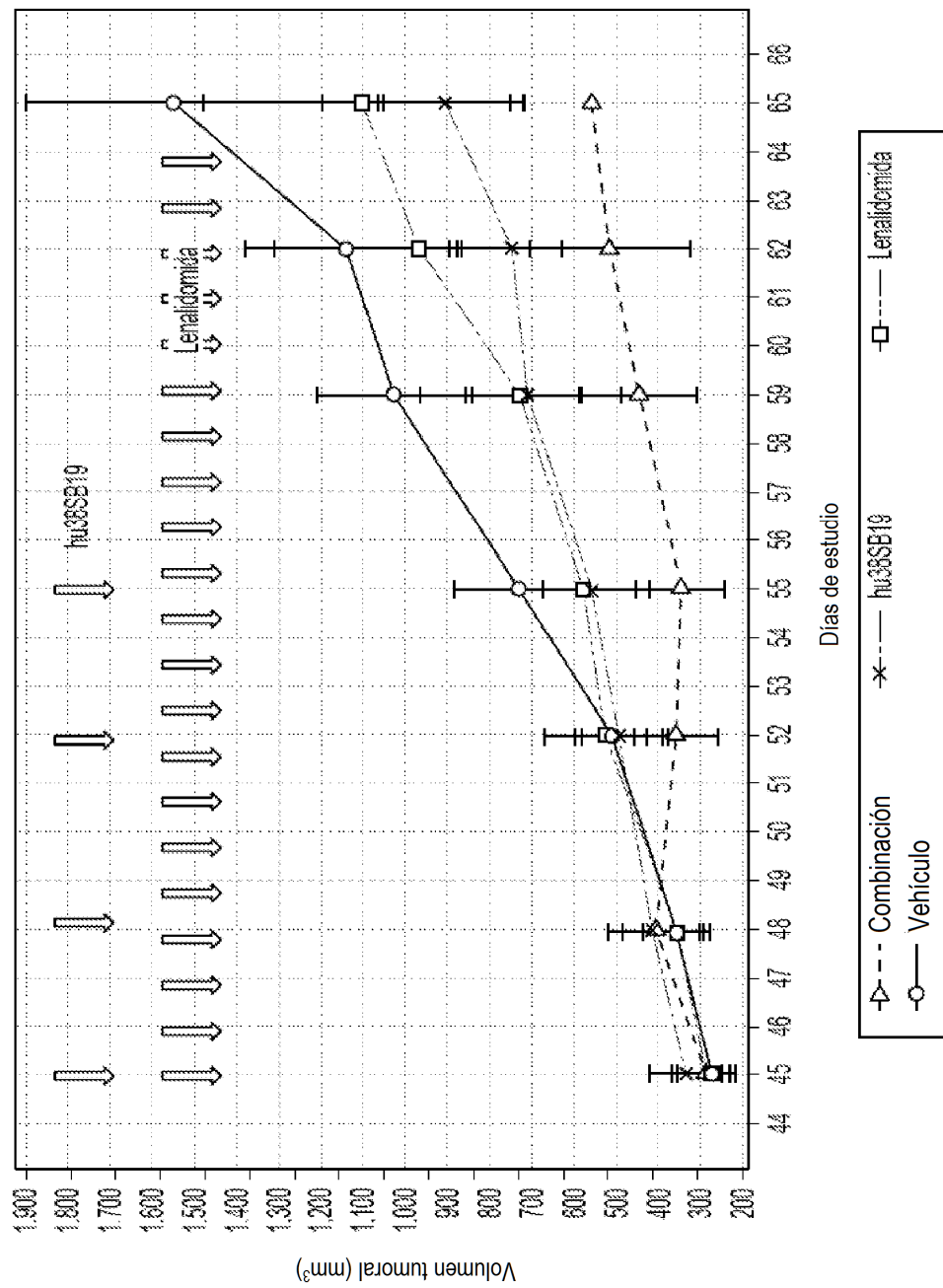


Fig. 4A

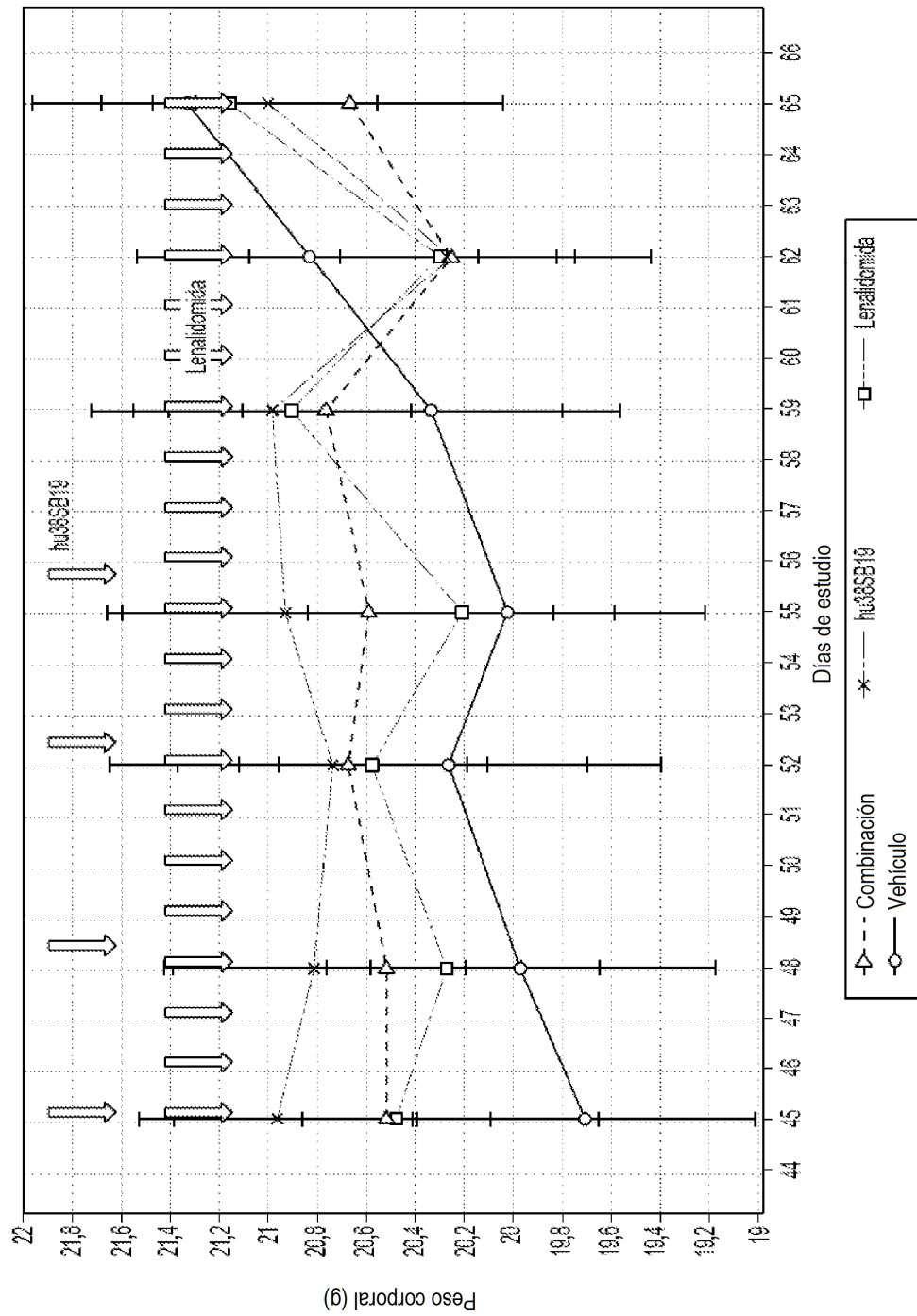


Fig. 4B

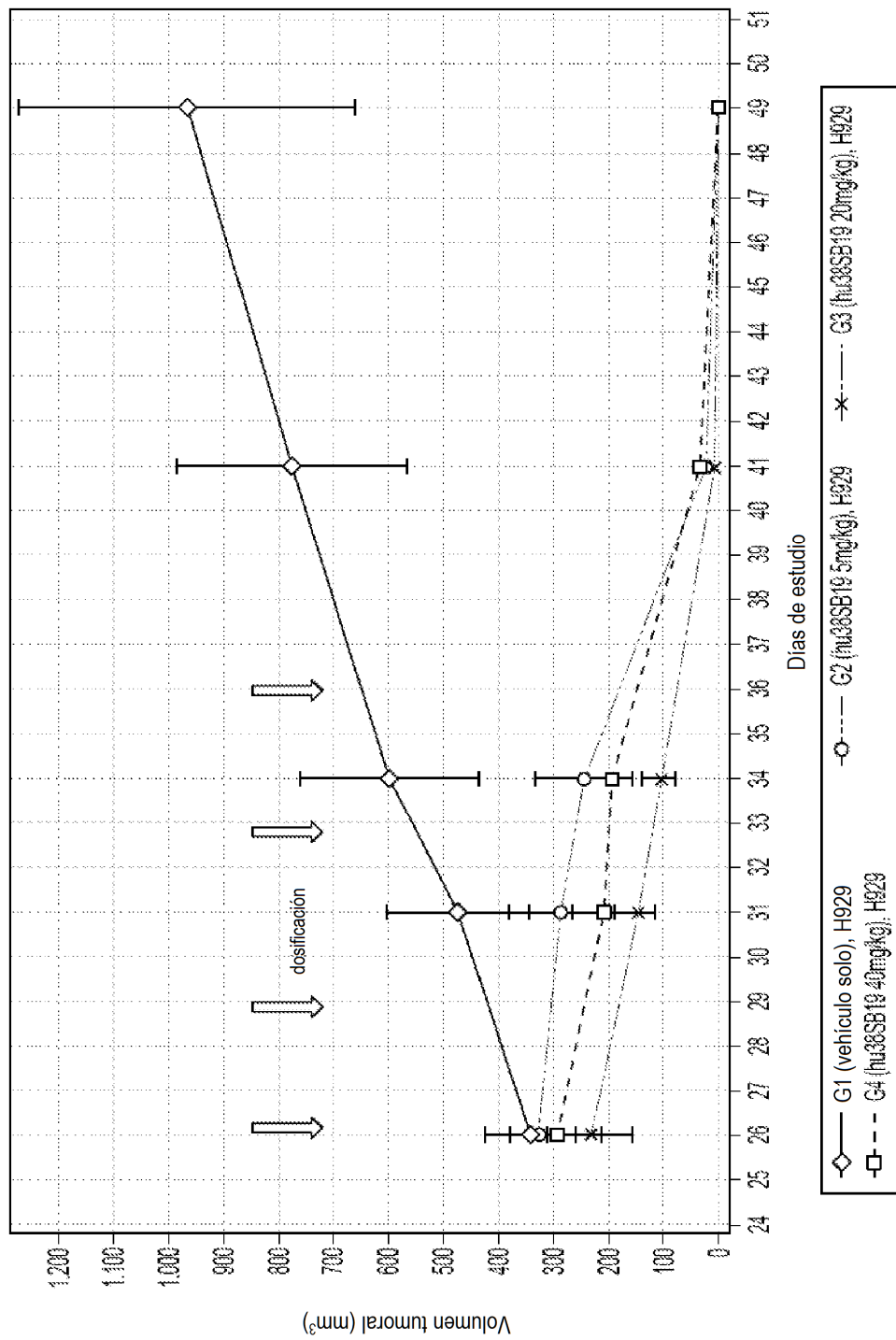


Fig. 5A

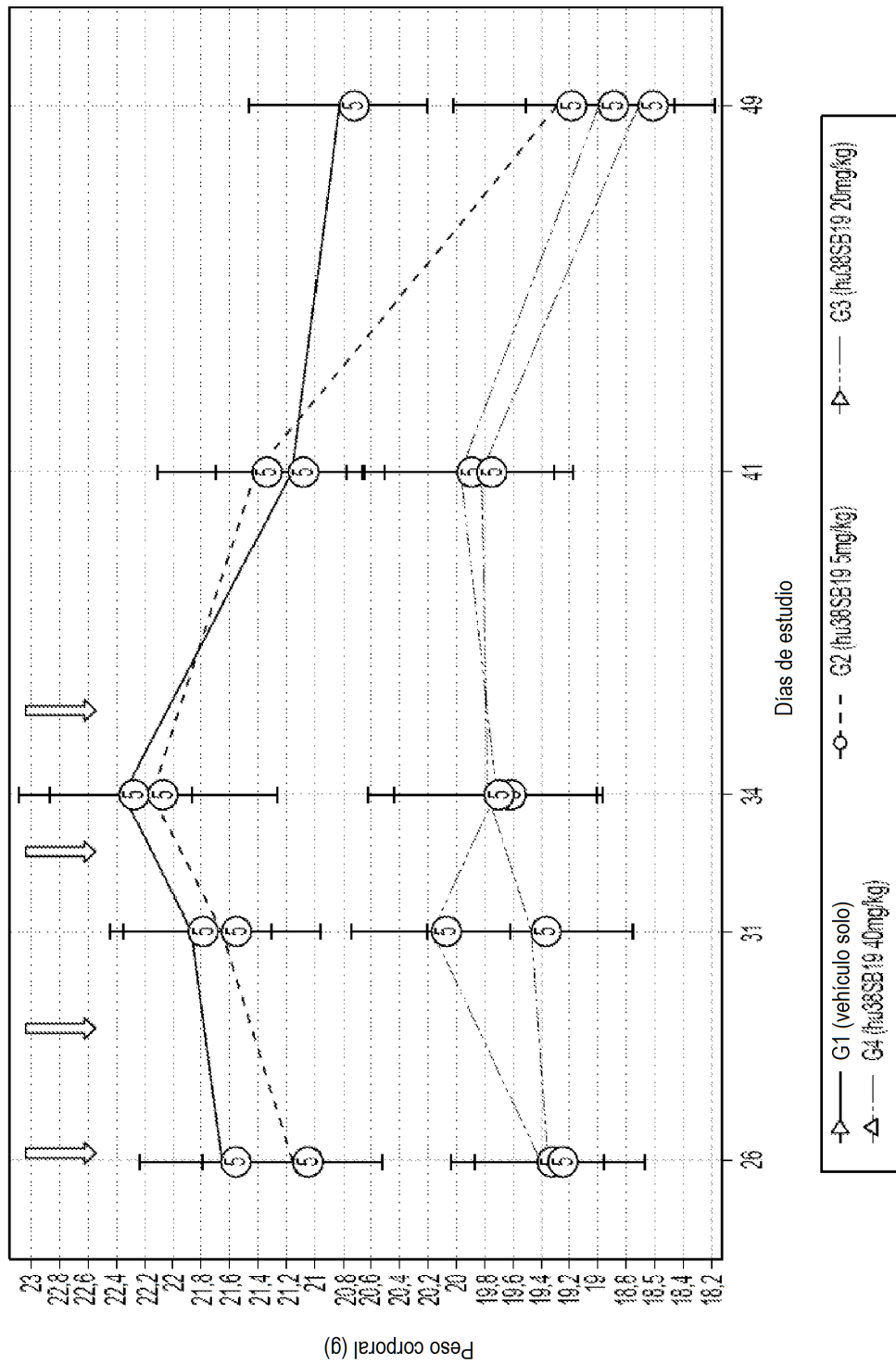


Fig. 5B

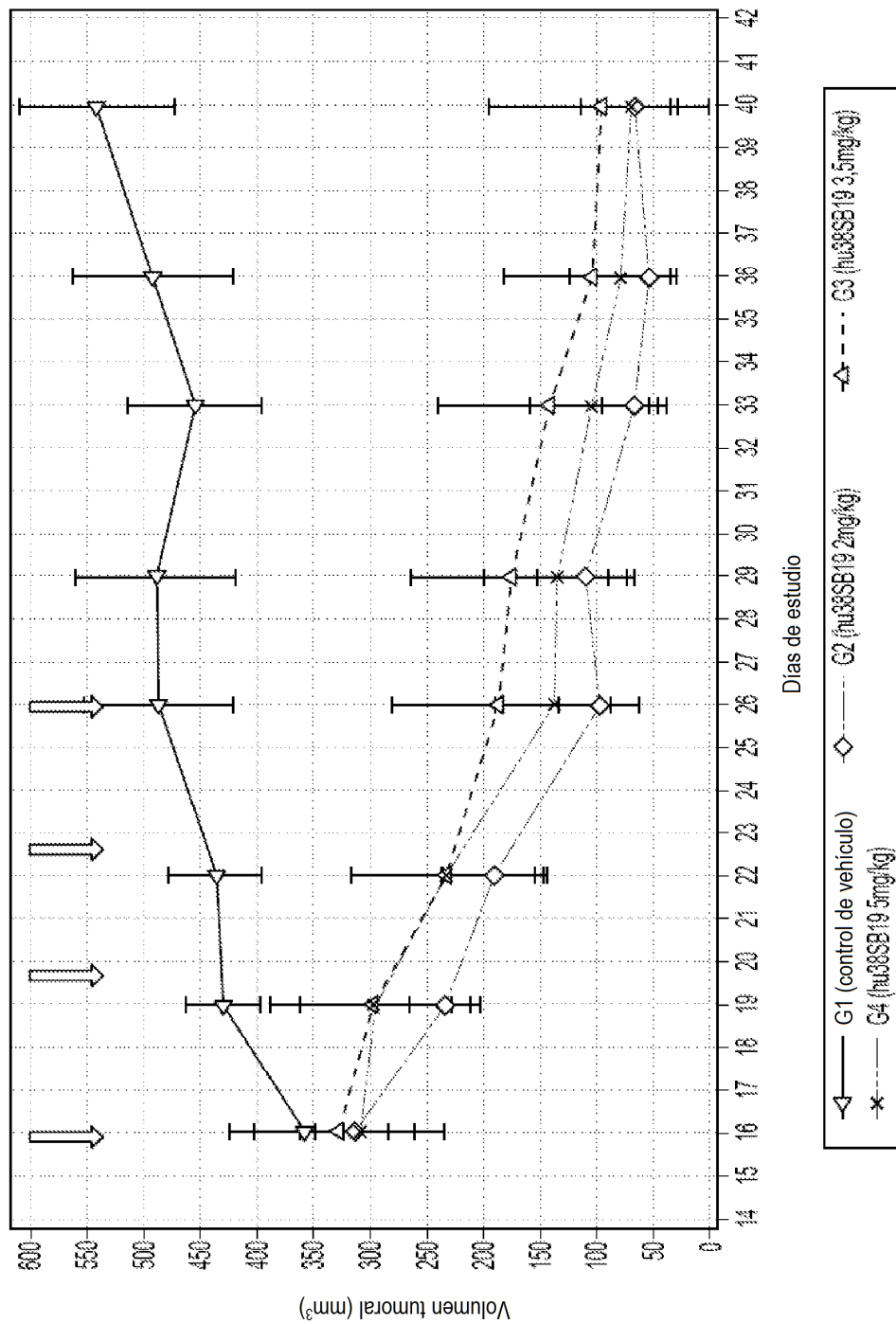


Fig. 6A

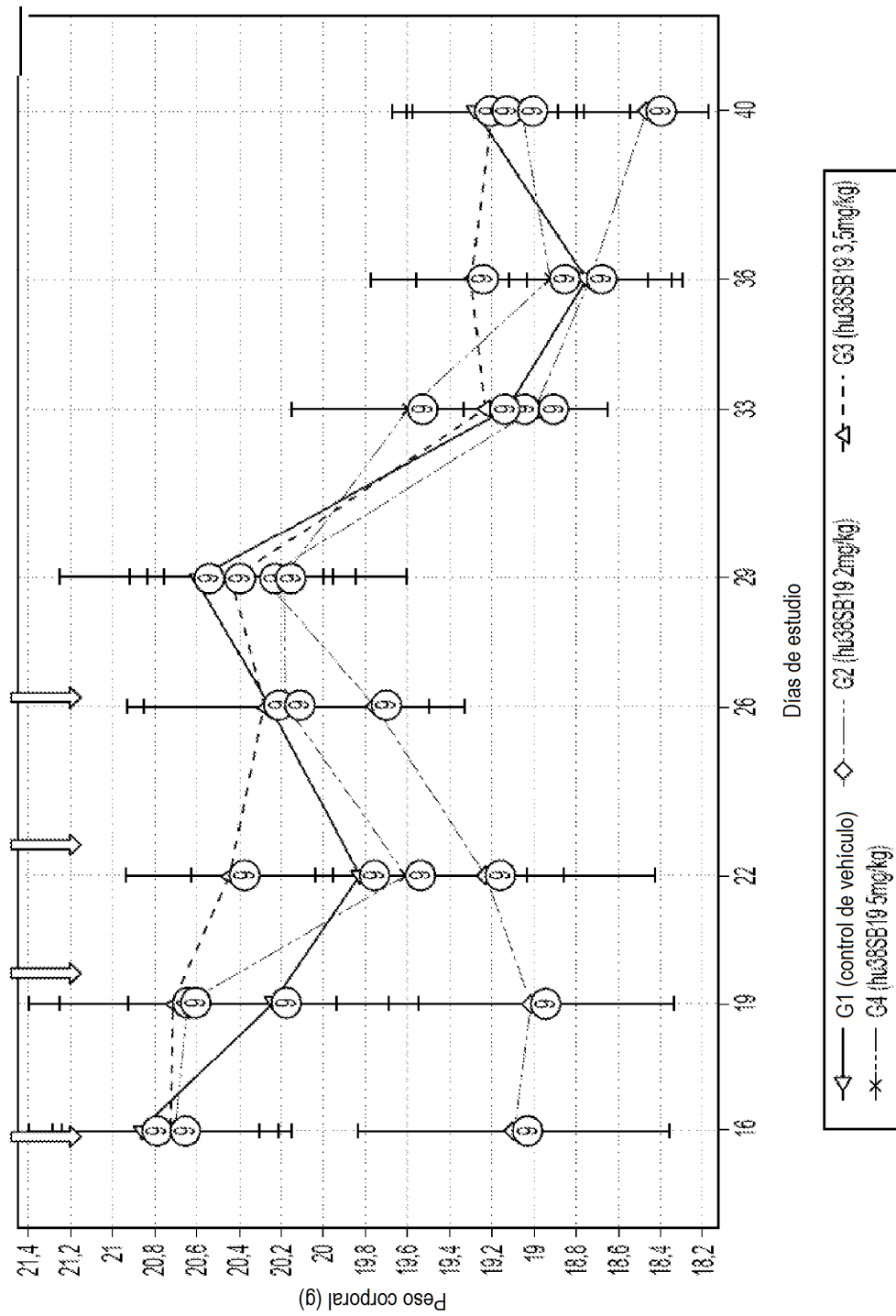


Fig. 6B

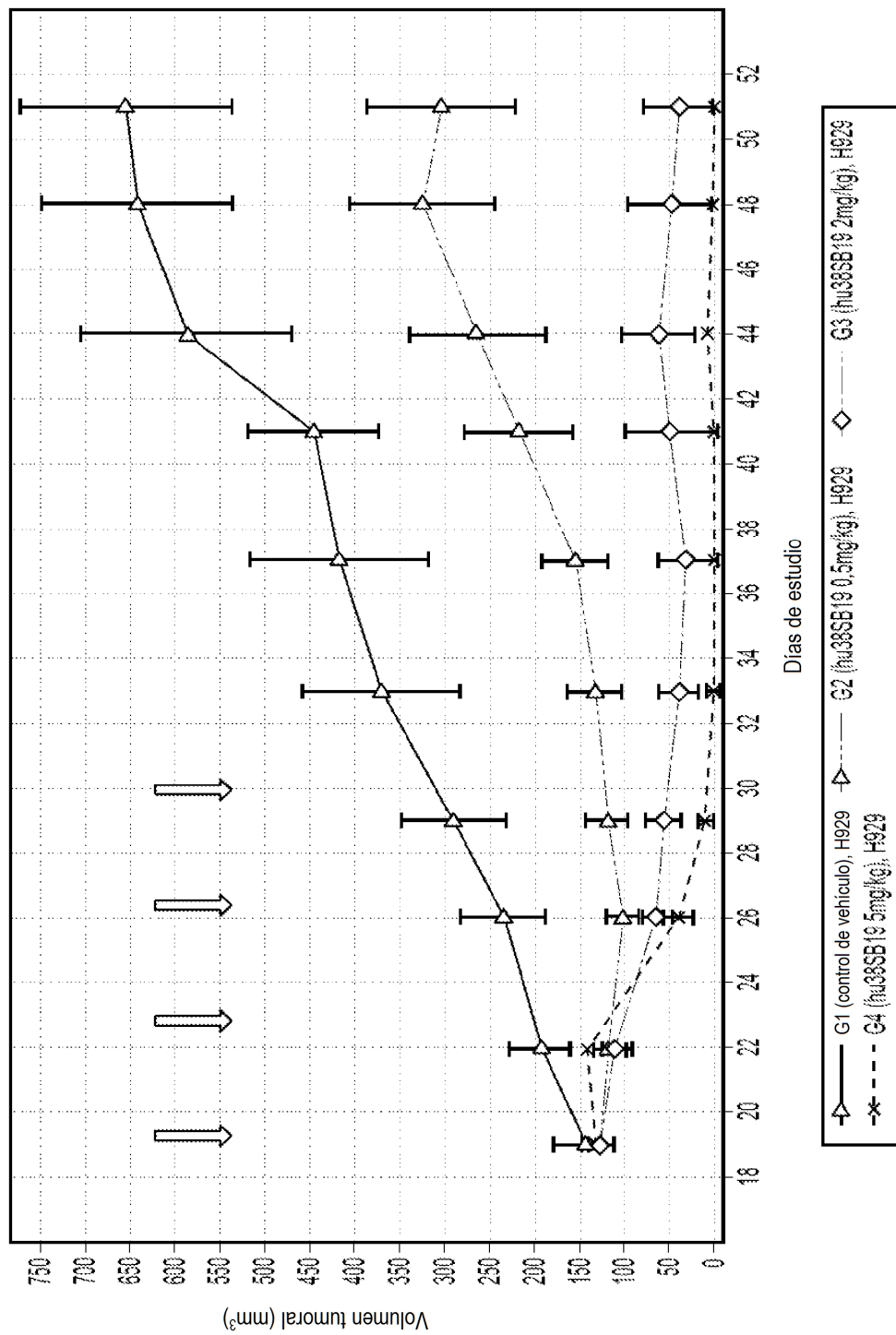


Fig. 7A

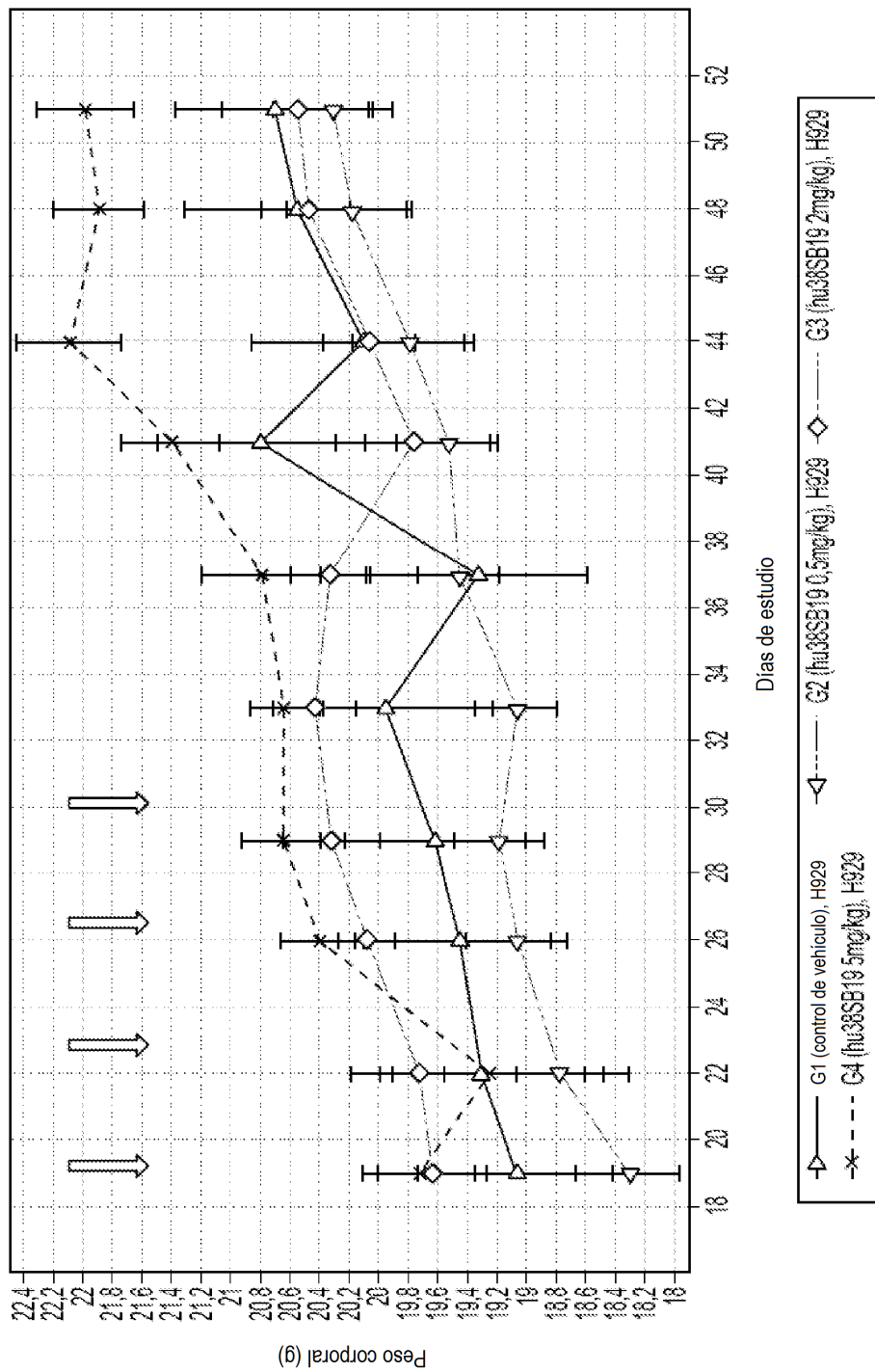


Fig. 7B

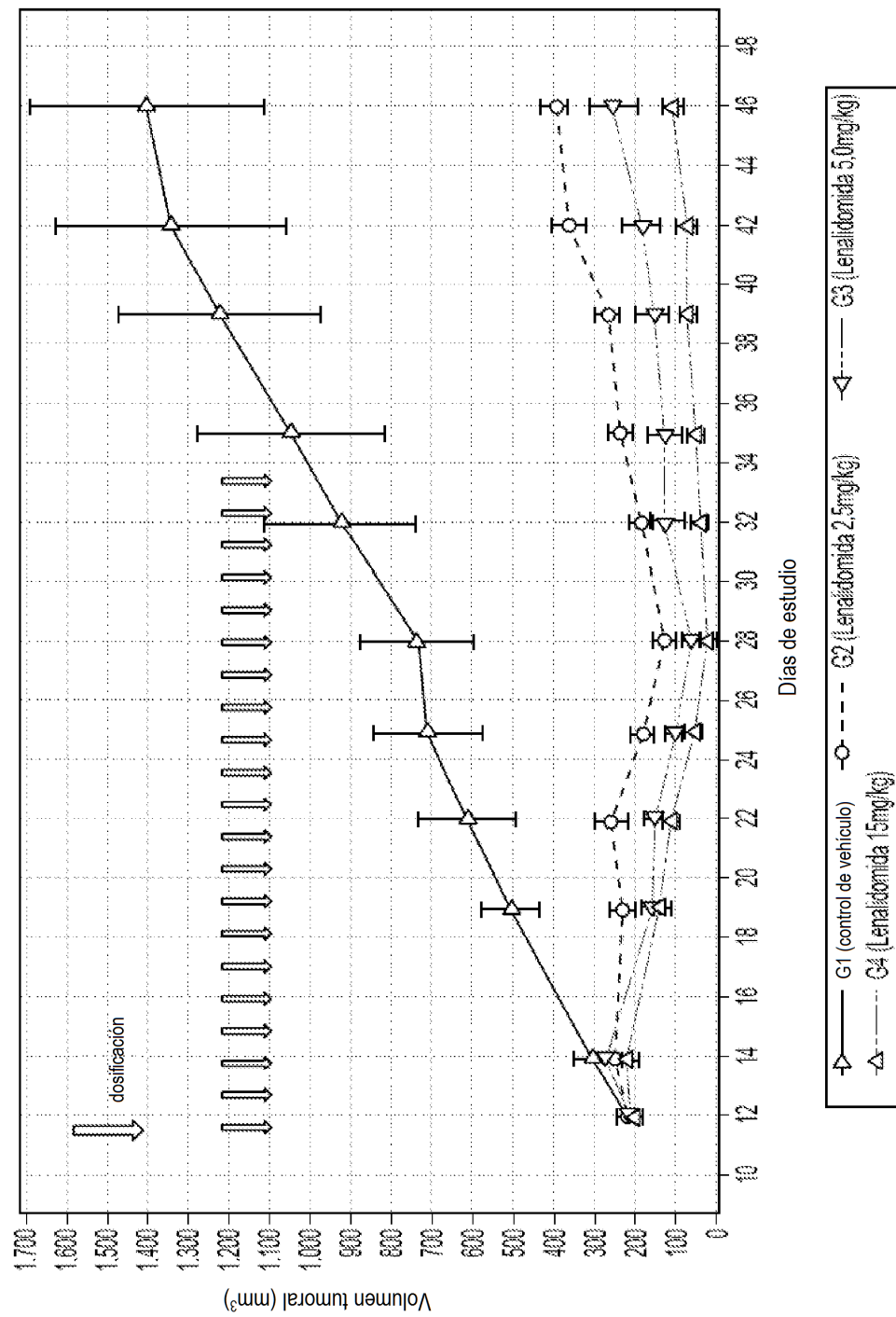


Fig. 8A

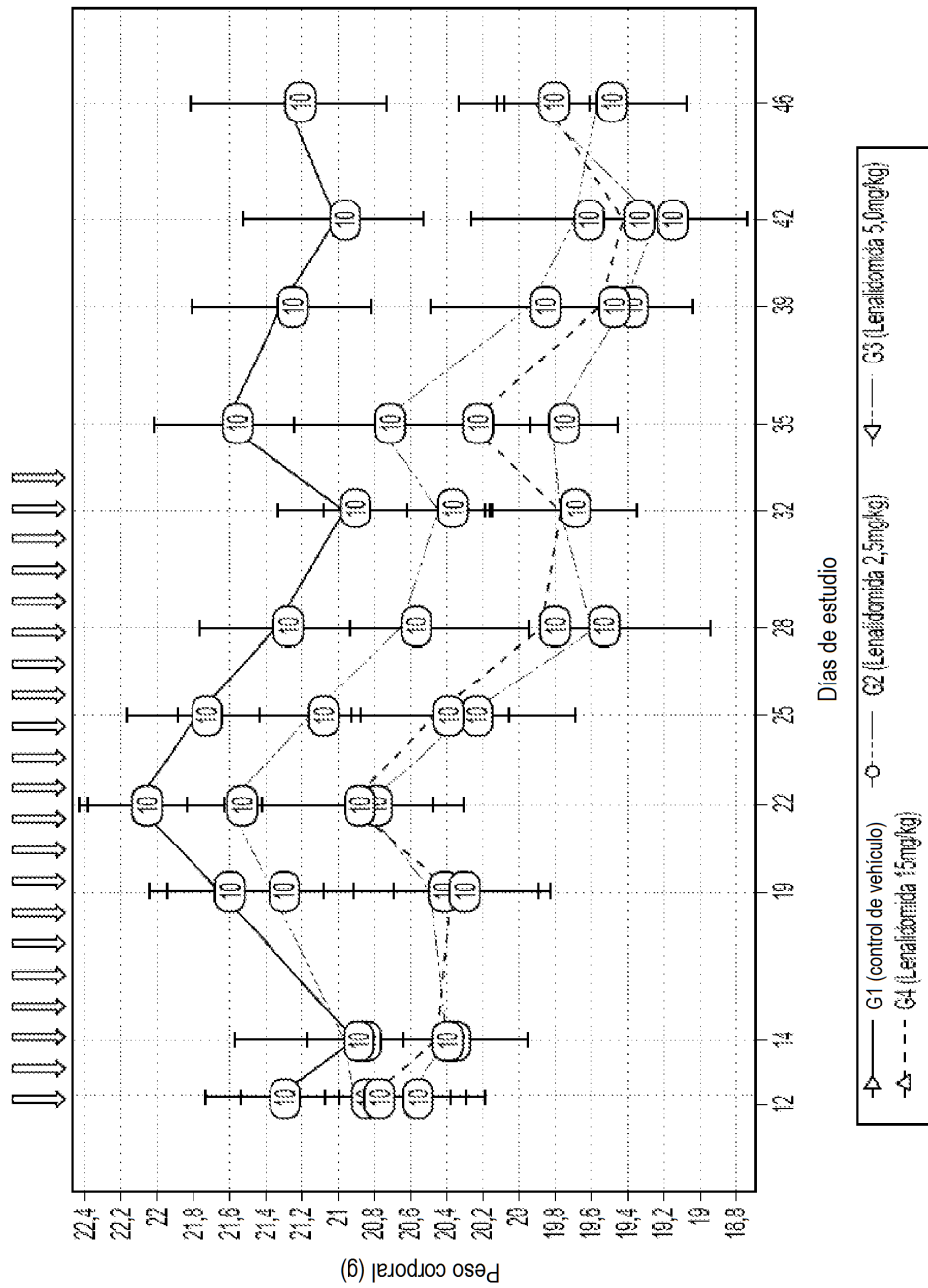


Fig. 8B

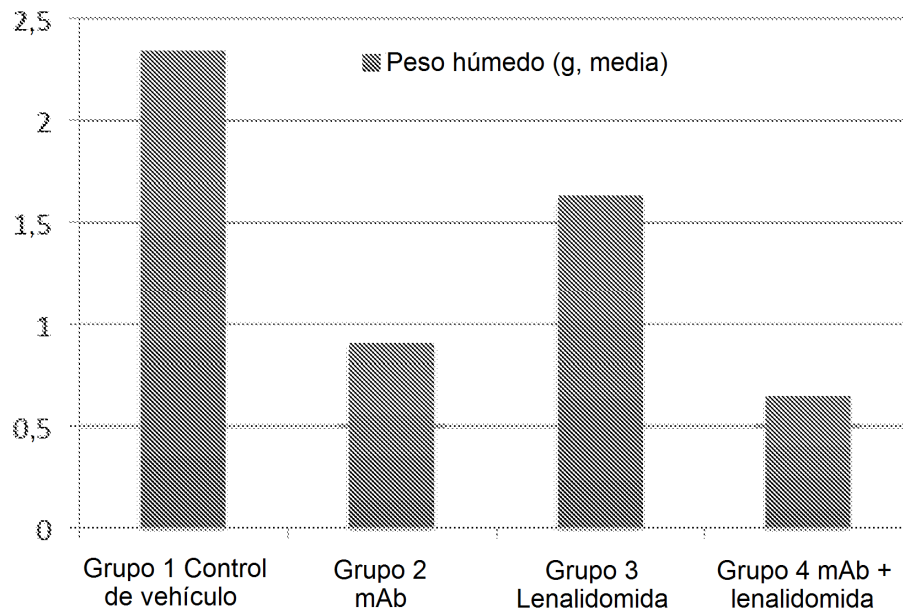


Fig. 9A

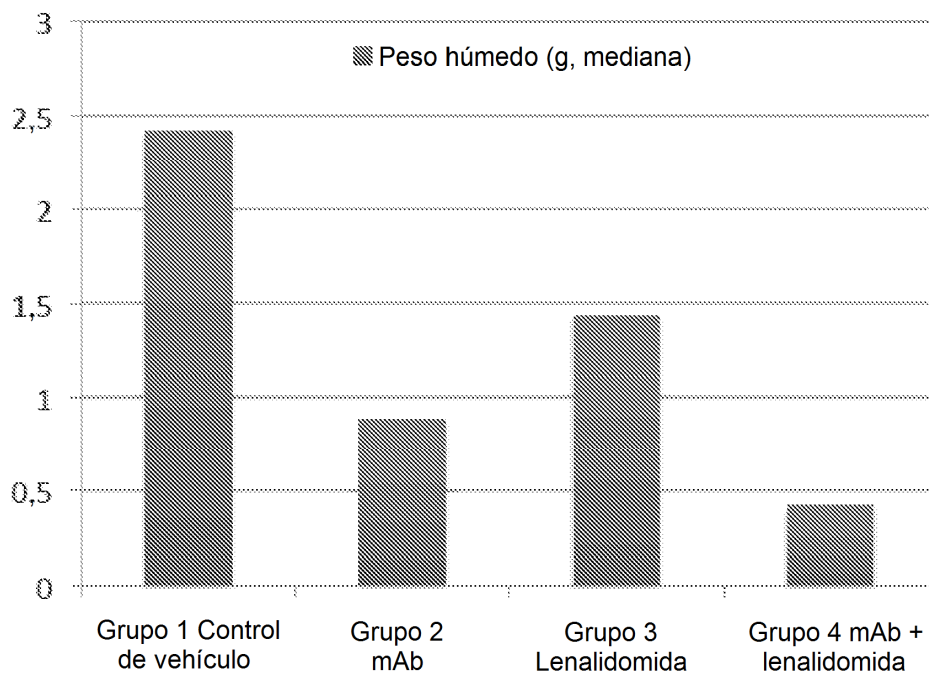


Fig. 9B

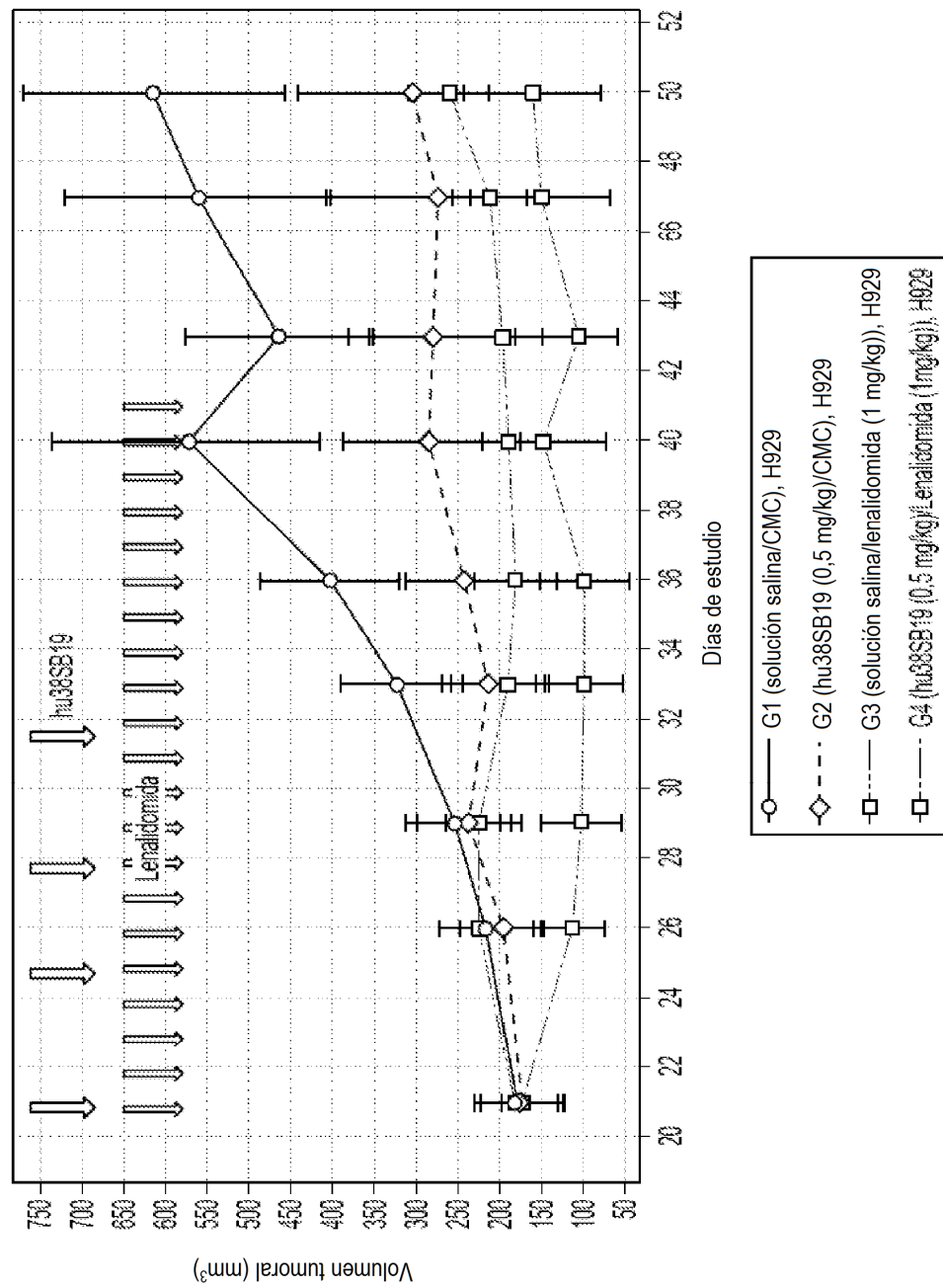


Fig. 10A

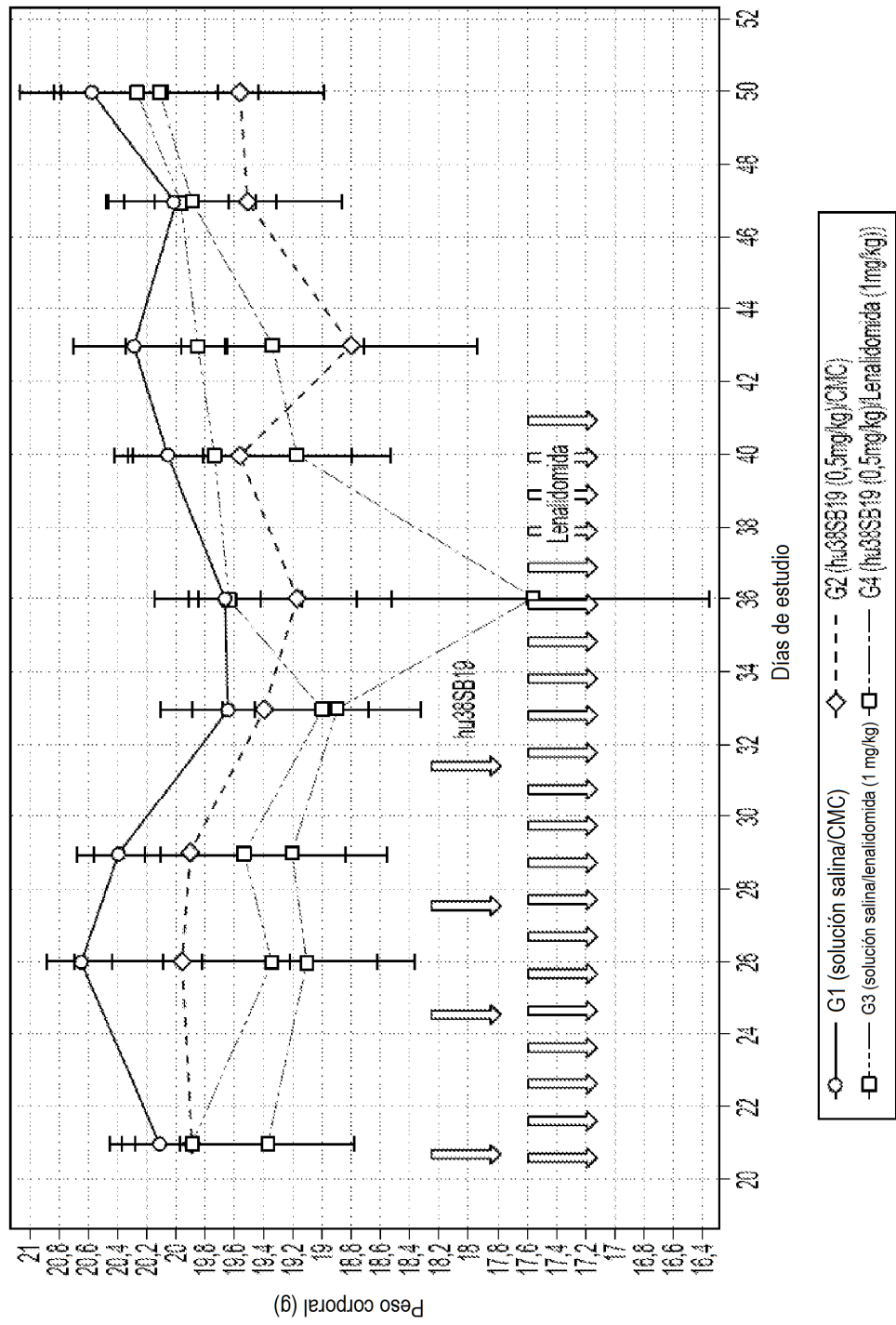


Fig. 10B

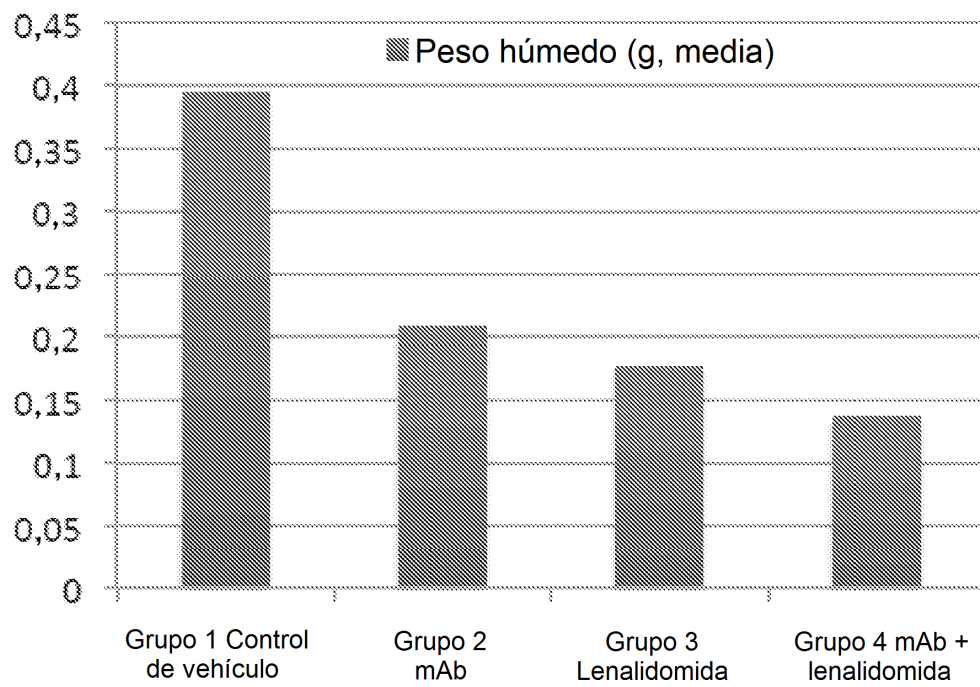


Fig. 11A

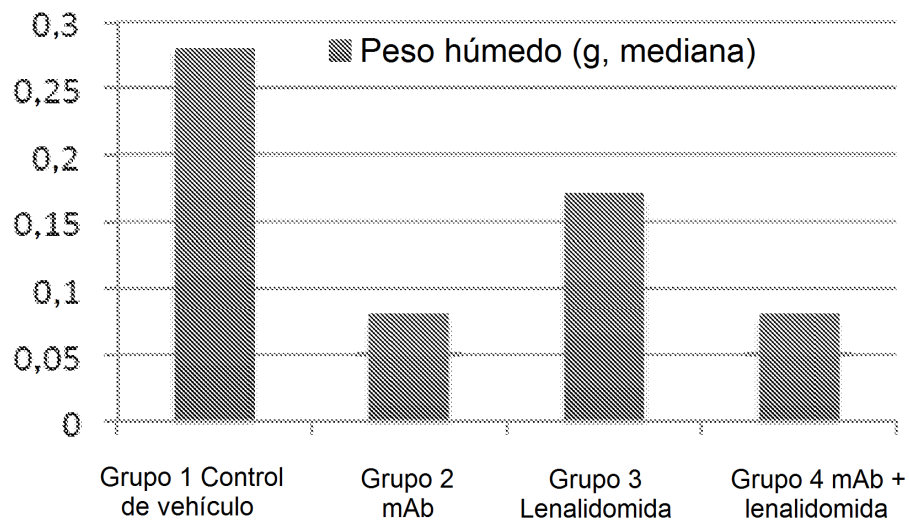


Fig. 11B

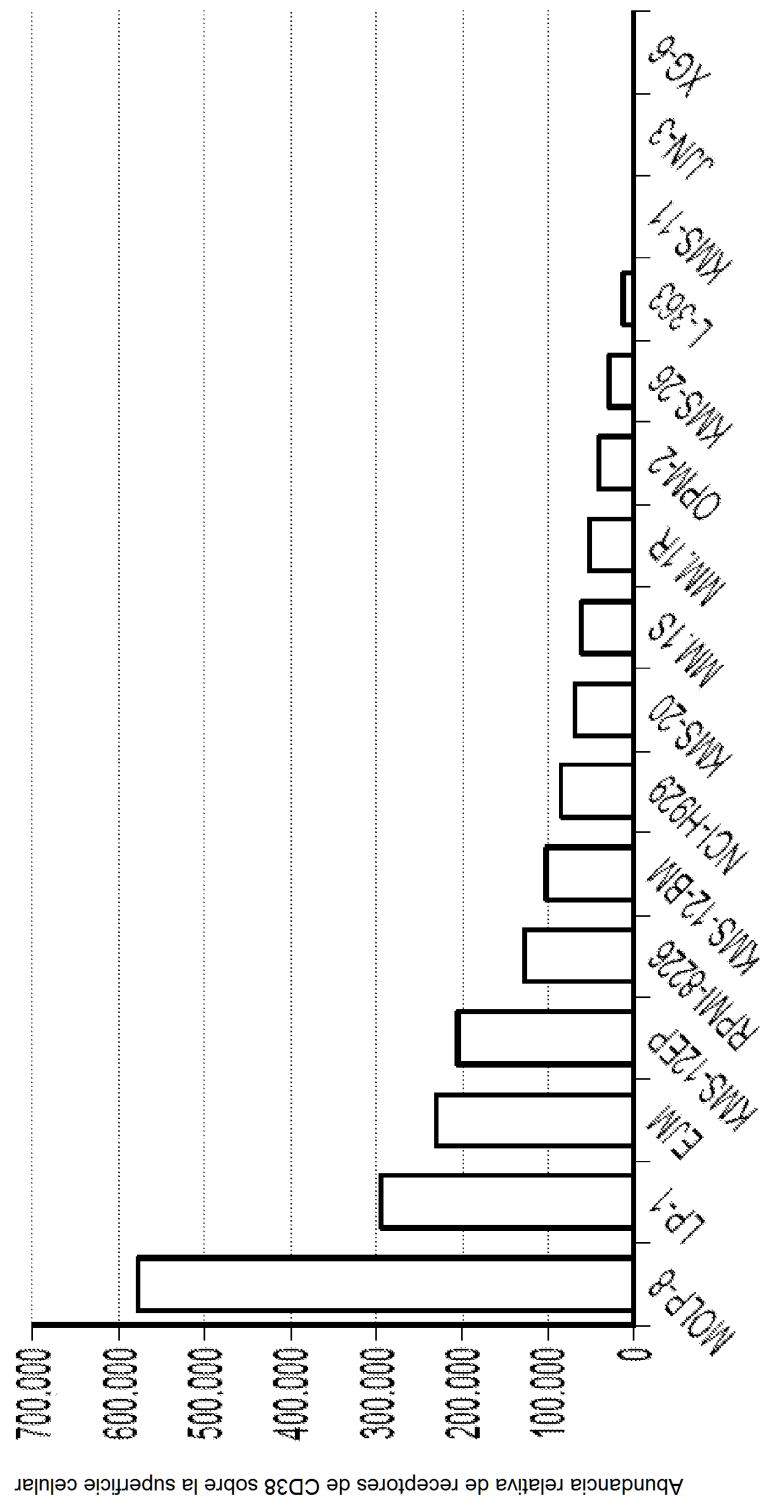


Fig. 12

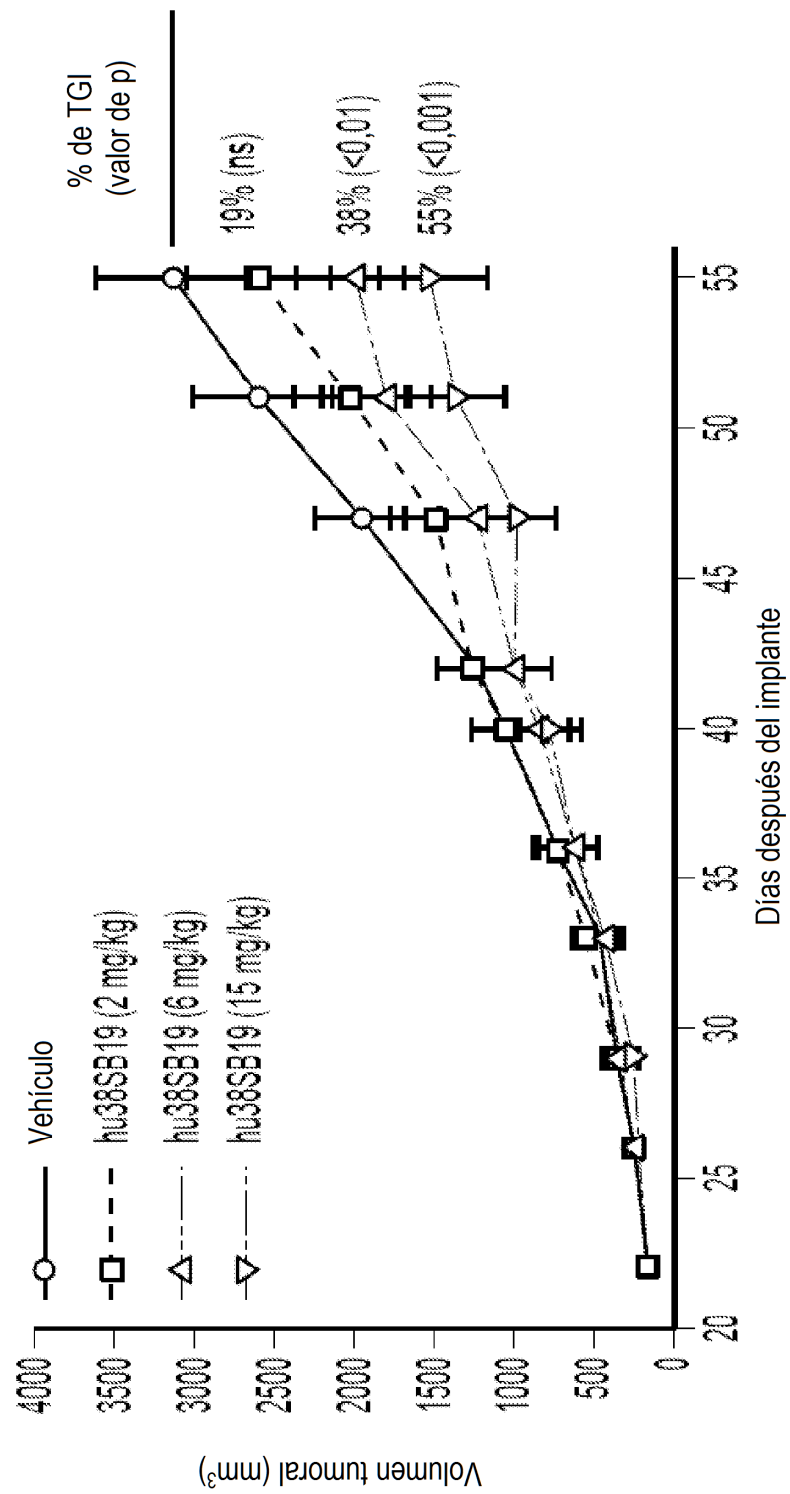


Fig. 13

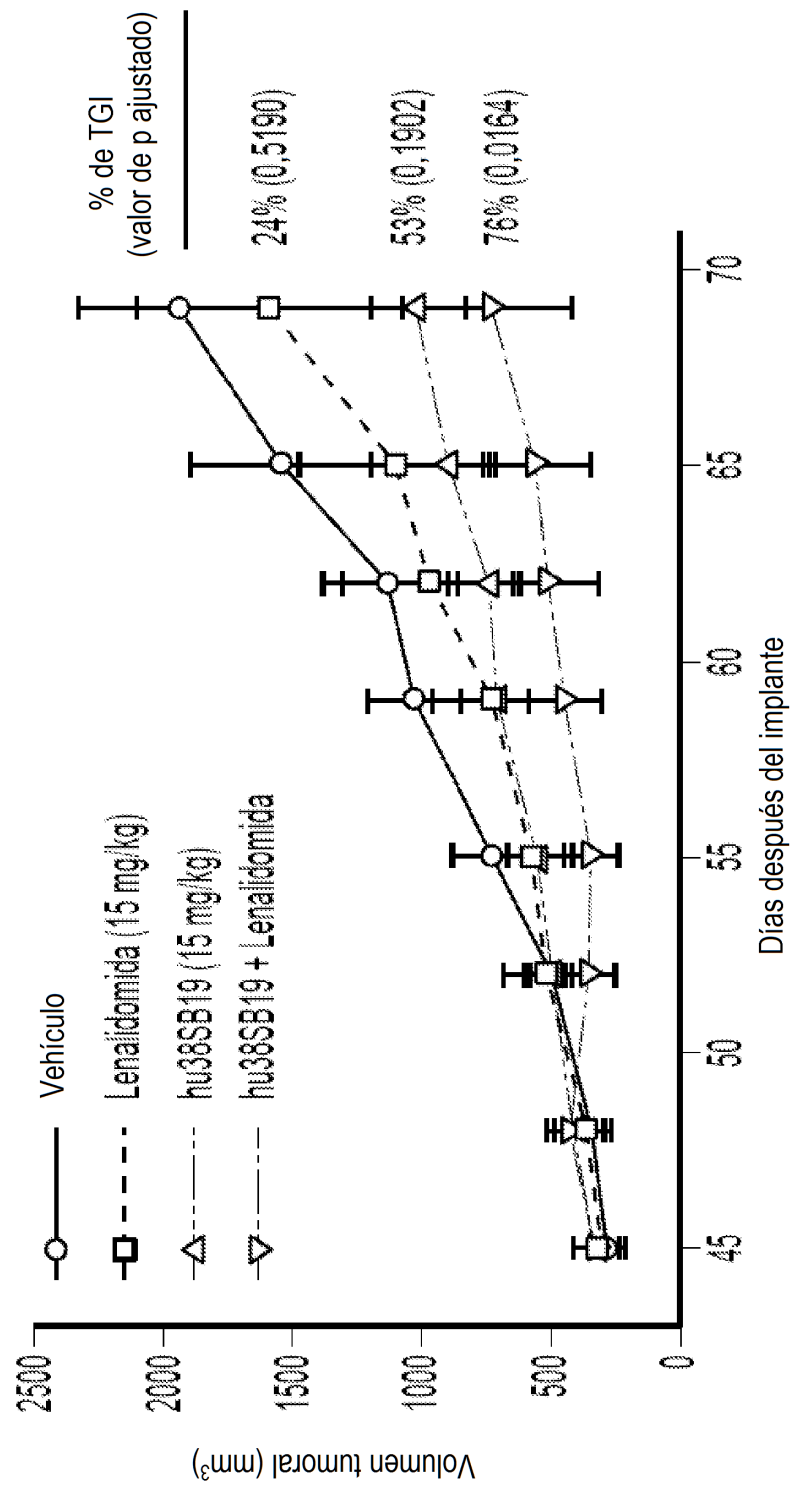


Fig. 14