

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 229**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/32 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2006** **E 15181115 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019** **EP 2993187**

54 Título: **Anticuerpos dirigidos a HER-3 y usos de los mismos**

30 Prioridad:

30.12.2005 US 755103 P

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

18.02.2020

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH (50.0%)
Zielstattstr. 48
81379 München , DE y
AMGEN INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

ROTHER, MIKE;
TREDER, MARTIN;
HARTMANN, SUSANNE;
FREEMAN, DAN;
RADINSKY, BOB y
BORGES, ERIC

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 743 229 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

Anticuerpos dirigidos a HER-3 y usos de los mismos

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a combinaciones y anticuerpos aislados que se unen a HER-3 y a agentes terapéuticos antineoplásicos para uso terapéutico.

2. Antecedentes de la tecnología

10 El receptor 3 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-3, también conocido como ErbB3) es una proteína tirosina cinasa receptora y pertenece a la subfamilia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) de proteína tirosina cinasas receptoras, que también incluye HER-1 (también conocido como EGFR), HER-2 y HER-4 (Plowman y cols., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87 (1990), 4905-4909; Kraus y cols., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86 (1989), 9193-9197; y Kraus y cols., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90 (1993), 2900-2904). Como el receptor del factor de crecimiento epidérmico prototípico, el receptor transmembranario HER-3 consiste en un dominio de unión a ligando extracelular (ECD), un dominio de dimerización dentro del ECD, un dominio transmembranario, un dominio de proteína tirosina cinasa (TKD) intracelular y un dominio de fosforilación C-terminal.

15 El ligando heregulina (HRG) se une al dominio extracelular de HER-3 y activa la ruta de señalización mediada por receptor al promover la dimerización con otros miembros de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico humanos (HER) y la transfosforilación de su dominio intracelular. La formación de dímeros entre miembros de la familia de HER expande el potencial de señalización de HER-3 y es un medio no solo para la diversificación de señales sino también la amplificación de señales. Por ejemplo, el heterodímero HER-2/HER-3 induce una de las señales mitogénicas más importantes entre los miembros de la familia de HER.

20 Se ha encontrado que HER-3 se sobreexpresa en varios tipos de cáncer tales como cáncer de mama, gastrointestinal y pancreático. De forma interesante, se ha mostrado una correlación entre la expresión de HER-2/HER-3 y la progresión desde un estadio no invasivo a uno invasivo (Alimandi y cols., *Oncogene* 10,1813-1821; deFazio y cols., *Cancer* 87, 487-498; Naidu y cols., *Br. J. Cancer* 78, 1385-1390). Según esto, son deseables agentes que interfieran con la señalización mediada por HER-3. Se han presentado anticuerpos para HER-3 murinos o quiméricos, tal como en los documentos US5968511, US5480968 y WO03013602. El documento US 2004/071696 divulga anticuerpos monoclonales humanos dirigidos contra el dominio extracelular de HER-3 y su uso para tratar el cáncer. El documento US 2002/064805 describe anticuerpos anti-HER-3 capaces de reducir la formación inducida por heregulina de un complejo proteínico HER-2/HER-3. Los anticuerpos se pueden coadministrar con anticuerpos para EGFR, HER-2, HER-4 o VEGF.

35 Se ha mostrado que un anticuerpo monoclonal humanizado contra HER-2, Herceptin[®], interfiere con la señalización mediada por HER-2 y es terapéuticamente eficaz en seres humanos (Fendly y cols., *Hybridoma* 6, 359-370; Hudziak y cols., *Mol. Cell. Biol.* 9, 1165-1172; Stebbing y cols., *Cancer Treat. Rev.* 26, 287-290). Se ha mostrado que Herceptin[®] actúa a través de dos mecanismos diferentes, es decir, la asociación de las células efectoras del sistema inmunitario así como un efecto inductor de la apoptosis citotóxico directo.

40 Sin embargo, solo los pacientes con HER-2 muy amplificado responden significativamente a la terapia con Herceptin[®], limitando así el número de pacientes adecuados para la terapia. Además, el desarrollo de resistencia a fármacos o un cambio en la expresión o la secuencia epitópica de HER-2 sobre células tumorales pueden convertir incluso a los pacientes accesibles en no reactivos con el anticuerpo y de ese modo anular sus efectos terapéuticos. Por lo tanto, se necesitan más fármacos para terapias basadas en dianas que se enfoquen a miembros adicionales de la familia de HER, tales como HER-3.

Breve descripción de las figuras de los dibujos

La Fig. 1 muestra el nivel de expresión de HER-3 en un grupo de líneas celulares cancerosas humanas y demuestra que HER-3 se expresa en una variedad de cánceres humanos.

50 La Fig. 2 muestra los resultados del análisis por FACS de un anticuerpo para HER-3 que se une bien a células Rat1 que expresan establemente los diferentes miembros de la familia de HER o bien solamente al vector vacío.

La Fig. 3 muestra compartimentos de unión a anticuerpo cartografiados para dominios de HER3.

La Fig. 4. muestra los resultados del análisis de afinidad de anticuerpos de Scatchard por FACS indirecta realizado con anticuerpos anti-HER-3. El análisis indica que los anticuerpos anti-HER-3 descritos poseen grandes afinidades y fuertes constantes de unión para HER-3 expresado sobre la superficie celular.

La Fig. 5 muestra la endocitosis acelerada de HER-3 inducida por anticuerpos anti-HER-3.

- 5 Las Figs. 6a-e muestran los resultados de un ensayo de competición de ligandos realizado con anticuerpos anti-HER-3 descritos en la presente. Los resultados demuestran que los anticuerpos reducen específicamente la unión de [125 I]- α -HRG/[125 I]- β -HRG a células que expresan HER-3 endógeno.

- 10 La Fig. 7a muestra los resultados de un ELISA de fosfotirosina de HER-3 realizado con anticuerpos anti-HER-3 descritos en la presente. Los anticuerpos eran capaces de inhibir la activación de HER-3 mediada por β -HRG según se indica por un incremento en la fosforilación de tirosina del receptor. Por otra parte, la fig. 7b muestra resultados representativos de este experimento con anticuerpo valorado.

La Fig. 8 muestra el resultado de un ELISA de p42/p44 MAP-cinasa realizado con anticuerpos anti-HER-3 descritos en la presente. Los anticuerpos eran capaces de reducir la activación de p42/p44 MAP-cinasa mediada por β -HRG según se indica por un incremento en la fosforilación de MAP-cinasa.

- 15 La Fig. 9 muestra el resultado de un ELISA de fosfo-AKT realizado con anticuerpos anti-HER-3 descritos en la presente. Los anticuerpos eran capaces de reducir la activación de AKT mediada por β -HRG según se indica por la fosforilación de AKT.

La Fig. 10 muestra la inhibición de la proliferación de células MCF7 por anticuerpos anti-HER-3 humanos descritos en la presente. Los anticuerpos inhiben el crecimiento celular inducido por HRG en células cancerosas humanas.

- 20 La Fig. 11 muestra la trans migración de células MCF7 inhibida por anticuerpos anti-HER-3 humanos descritos en la presente.

Las Figs. 12a-i muestran la inhibición del crecimiento celular independiente del anclaje por anticuerpos para HER-3 humanos descritos en la presente.

- 25 La Fig. 13 muestra la inhibición del crecimiento de xenoinjertos de células de cáncer de mama humano T47D por un anticuerpo anti-HER-3 humano descrito en la presente.

La Fig. 14 muestra la reducción de células de cáncer de páncreas humano BxPC3 en ratones después de la administración de anticuerpos anti Her3 (U1-59 y U1-53) o anti EGFR (Erbixux).

La Fig. 15 muestra la reducción del crecimiento de xenoinjertos de células de cáncer de páncreas humano BxPC3 por un anticuerpo anti-HER-3 humano descrito en la presente y en combinación con anticuerpos anti EGFR (Erbixux).

- 30 La Fig. 16 demuestra que los anticuerpos descritos en la presente retrasan el crecimiento de células de melanoma humano (HT144) en ratones nu/nu.

La Fig. 17 muestra la reducción del crecimiento de xenoinjertos de células de carcinoma de colon humano HT-29 por anticuerpos para HER-3 humanos descritos en la presente (U1-53, U1-59 y U1-7).

- 35 La Fig. 18 muestra la reducción del crecimiento de xenoinjertos de células de cáncer de pulmón humano Calu-3 por anticuerpos anti-HER-3 humanos descritos en la presente (U1-59, U1-53 y U1-7).

La Fig. 19 muestra la reducción del crecimiento de xenoinjertos de células de cáncer de páncreas humano BxPC-3 por anticuerpos anti-HER-3 humanos descritos en la presente (U1-7, U1-59 y U1-53).

La Fig. 20 demuestra que un anticuerpo descrito en la presente (U1-59) provoca la supresión de HER-3 en xenoinjertos de cáncer de páncreas humano BxPC3.

Sumario de la invención

La materia de la invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

Además, el presente documento describe una proteína de unión aislada que se une a HER-3.

Una proteína de unión aislada descrita en la presente comprende una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada que comprende al menos una de las CDR's seleccionadas del grupo que consiste en: (a) CDRH1's como las mostradas en SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 y 230, (b) CDRH2's como las mostradas en SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 y 230, y (c) CDRH3's como las mostradas en SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 y 230, y/o una secuencia de aminoácidos de la cadena ligera que comprende al menos una de las CDR's seleccionadas del grupo que consiste en: (d) CDRL1's como las mostradas en SEQ ID NOs: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 y 232, (e) CDRL2's como las mostradas en SEQ ID NOs: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 y 232, y (f) CDRL3's como las mostradas en SEQ ID NOs: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 y 232.

Una proteína de unión aislada descrita en la presente puede comprender una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID Nos: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 y 230, y/o una secuencia de aminoácidos de la cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 y 232.

Una proteína de unión aislada descrita en la presente puede comprender una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la cadena ligera como las mostradas en SEQ ID NOs: 2 y 4, 6 y 8, 10 y 12, 14 y 16, 18 y 20, 22 y 24, 26 y 28, 30 y 32, 36 y 38, 42 y 44, 46 y 48, 50 y 52, 54 y 56, 60 y 58, 62 y 64, 66 y 68, 70 y 72, 74 y 76, 78 y 82, 80 y 82, 84 y 86, 88 y 90, 92 y 94, 96 y 98, 100 y 102, 104 y 106, 108 y 110, 112 y 114, 116 y 118, 122 y 124, 126 y 128, 130 y 132, 134 y 136, 138 y 140, 142 y 144, 146 y 148, 150 y 152, 154 y 156, 158 y 160, 162 y 164, 166 y 168, 170 y 172, 174 y 176, 178 y 180, 182 y 184, 186 y 188, 190 y 192, 194 y 196, 198 y 200, 202 y 204, 206 y 208, 210 y 212, 214 y 216, 218 y 220, 222 y 224, 226 y 228, 230 y 232, o una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada como la mostrada en SEQ ID NOs: 34, 40, 60, 62 o 120, o una secuencia de aminoácidos de la cadena ligera como la mostrada en SEQ ID NOs: 58 o 64.

Una proteína de unión aislada descrita en la presente capaz de unirse a HER-3 interactúa con al menos un epítopo en la parte extracelular de HER-3. Los epítopos pueden estar situados en el dominio L1 (aa 19-184) que es el dominio aminoterminal, en el dominio S1 (aa 185-327) y S2 (aa 500-632) que son los dos dominios ricos en cisteína, o en el dominio L2 (328-499) que está flanqueado por los dos dominios ricos en cisteína. Los epítopos también pueden estar situados en combinaciones de dominios tales como, pero no limitadas a, un epítopo comprendido por partes de L1 y S1. Además, una proteína de unión aislada se puede unir a una estructura tridimensional formada por los residuos de aminoácido 1-160, 161-358, 359-575, 1-358 y/o 359-604 de HER-3 maduro, particularmente de HER-3 humano maduro.

Una proteína de unión aislada descrita en la presente puede ser una proteína de andamiaje que tiene una actividad de unión como la de un anticuerpo o un anticuerpo, p. ej. un anticuerpo anti-HER-3. En particular, el anticuerpo anti-HER-3 se selecciona del grupo que consiste en anticuerpo U1-1, anticuerpo U1-2, anticuerpo U1-3, anticuerpo U1-4, anticuerpo U1-5, anticuerpo U1-6, anticuerpo U1-7, anticuerpo U1-8, anticuerpo U1-9, anticuerpo U1-10, anticuerpo U1-11, anticuerpo U1-12, anticuerpo U1-13, anticuerpo U1-14, anticuerpo U1-15, anticuerpo U1-16, anticuerpo U1-17, anticuerpo U1-18, anticuerpo U1-19, anticuerpo U1-20, anticuerpo U1-21, anticuerpo U1-22, anticuerpo U1-23, anticuerpo U1-24, anticuerpo U1-25, anticuerpo U1-26, anticuerpo U1-27, anticuerpo U1-28, anticuerpo U1-29, anticuerpo U1-30, anticuerpo U1-31, anticuerpo U1-32, anticuerpo U1-33, anticuerpo U1-34, anticuerpo U1-35, anticuerpo U1-36, anticuerpo U1-37, anticuerpo U1-38, anticuerpo U1-39, anticuerpo U1-40, anticuerpo U1-41, anticuerpo U1-42, anticuerpo U1-43, anticuerpo U1-44, anticuerpo U1-45, anticuerpo U1-46, anticuerpo U1-47,

anticuerpo U1-48, anticuerpo U1-49, anticuerpo U1-50, anticuerpo U1-51, anticuerpo U1-52, anticuerpo U1-53, anticuerpo U1-55.1, anticuerpo U1-55, anticuerpo U1-57.1, anticuerpo U1-57, anticuerpo U1-58, anticuerpo U1-59, anticuerpo U1-61.1, anticuerpo U1-61, anticuerpo U1-62 o un anticuerpo que tiene al menos una cadena pesada o ligera de uno de dichos anticuerpos. Se prefieren especialmente los anticuerpos U1-49 (SEQ ID NO: 42/44), U1-53 (SEQ ID NO: 54/56) y U1-59 (SEQ ID NO: 70/72) o un anticuerpo que tiene al menos una cadena pesada o ligera de uno de dichos anticuerpos.

Además, una proteína de unión aislada se puede acoplar a un grupo de etiquetaje o un grupo efector. Esta proteína de unión es útil para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, particularmente enfermedades oncológicas tales como cáncer de mama, cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer ovárico, cáncer de estómago, cáncer endometrial, cáncer de las glándulas salivares, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de vejiga urinaria, glioma, melanoma, cáncer de testículo, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de cabeza y cuello, u otros cánceres que expresan o sobreexpresan HER-3, y la formación de metástasis tumorales.

También se describe una molécula de ácido nucleico aislada que codifica una proteína de unión descrita en la presente, un vector que tiene una molécula de ácido nucleico que codifica la proteína de unión descrita en la presente, y una célula hospedadora, p. ej. una célula de CHO, una célula de mieloma NS/O, transformada con esta molécula de ácido nucleico o vector.

Además, el presente documento describe un método para producir una proteína de unión al preparar dicha proteína de unión a partir de una célula hospedadora que secreta la proteína de unión. La proteína de unión se puede preparar a partir de una línea celular de hibridoma que secreta una proteína de unión o una CHO u otro tipo de célula transformada con una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína de unión descrita en la presente.

Otro aspecto del presente documento se refiere a un método para producir una proteína de unión al preparar dicha proteína de unión a partir de un tejido, producto o secreción de un animal, una planta o un hongo transgénico para una molécula de ácido nucleico o moléculas de ácido nucleico que codifican la proteína de unión. Una proteína de unión descrita en la presente se puede preparar a partir del tejido, producto o secreción de un animal transgénico tal como una vaca, una oveja, un conejo, un pollo u otra especie de mamífero o ave, una planta transgénica tal como maíz, tabaco u otra planta, o un hongo transgénico tal como *Aspergillus*, *Pichia* u otra especie de hongo.

Otro aspecto del presente documento trata de una composición farmacéutica que comprende como un agente activo al menos una proteína de unión descrita en la presente mezclada con portadores, diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede contener adicionalmente al menos otro agente activo, p. ej. al menos un agente antineoplástico. Otro aspecto más del presente documento trata del uso de al una proteína de unión descrita en la presente, y opcionalmente al menos otro agente activo, p. ej. al menos un agente antineoplástico, mezclados con portadores, diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables para la preparación de una composición farmacéutica. La composición farmacéutica es adecuada para diagnosticar, prevenir o tratar una enfermedad hiperproliferativa, particularmente una enfermedad oncológica tal como cáncer de mama, cáncer gastrointestinal, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer ovárico, cáncer de estómago, cáncer endometrial, cáncer de las glándulas salivares, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de vejiga urinaria, glioma, melanoma u otros cánceres que expresan o sobreexpresan HER-3, y la formación de metástasis tumorales.

Por otra parte, el presente documento se refiere en un aspecto adicional a un método para diagnosticar enfermedades o afecciones asociadas con la expresión de HER-3, que comprende poner en contacto una muestra con al menos una proteína de unión descrita en la presente y detectar la presencia de HER-3. Enfermedades o afecciones preferidas incluyen las enfermedades hiperproliferativas mencionadas anteriormente.

Otro aspecto más del presente documento es un método para prevenir o tratar enfermedades o afecciones asociadas con la expresión de HER-3 en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos una proteína de unión descrita en la presente y opcionalmente al menos otro agente activo, p. ej. al menos un agente neoplástico. El paciente puede ser un paciente mamífero, en particular un paciente humano. Enfermedades o afecciones asociadas con la expresión de HER-3 pueden ser las enfermedades hiperproliferativas mencionadas anteriormente.

Un aspecto adicional del presente documento se refiere a un estuche para el diagnóstico, la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con la expresión de HER-3, que comprende al menos una proteína de unión, y/o molécula de ácido nucleico y/o vector descritos en la presente. Opcionalmente, el estuche descrito en la presente puede comprender además al menos otro agente activo, p. ej. al menos un agente antineoplástico. Las enfermedades o afecciones asociadas con la expresión de HER-3 pueden ser las enfermedades hiperproliferativas mencionadas anteriormente.

Descripción detallada

Un primer aspecto del presente documento se refiere a una proteína de unión aislada que se une a HER-3.

La proteína de unión aislada descrita en la presente comprende una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada que comprende al menos una de las CDR's seleccionadas del grupo que consiste en: (a) CDRH1's como las mostradas en SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 y 230, (b) CDRH2's como las mostradas en SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 y 230, y (c) CDRH3's como las mostradas en SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 y 230, y/o una secuencia de aminoácidos de la cadena ligera que comprende al menos una de las CDR's seleccionadas del grupo que consiste en: (d) CDRL1's como las mostradas en SEQ ID NOs: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 y 232, (e) CDRL2's como las mostradas en SEQ ID NOs: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 y 232, y (f) CDRL3's como las mostradas en SEQ ID NOs: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 y 232.

La proteína de unión aislada descrita en la presente puede comprender una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 y 230, y/o una secuencia de aminoácidos de la cadena ligera seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 y 232.

La proteína de unión aislada descrita en la presente puede comprender una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de la cadena ligera como las mostradas en SEQ ID NOs: 2 y 4, 6 y 8, 10 y 12, 14 y 16, 18 y 20, 22 y 24, 26 y 28, 30 y 32, 36 y 38, 42 y 44, 46 y 48, 50 y 52, 54 y 56, 60 y 58, 62 y 64, 66 y 68, 70 y 72, 74 y 76, 78 y 82, 80 y 82, 84 y 86, 88 y 90, 92 y 94, 96 y 98, 100 y 102, 104 y 106, 108 y 110, 112 y 114, 116 y 118, 122 y 124, 126 y 128, 130 y 132, 134 y 136, 138 y 140, 142 y 144, 146 y 148, 150 y 152, 154 y 156, 158 y 160, 162 y 164, 166 y 168, 170 y 172, 174 y 176, 178 y 180, 182 y 184, 186 y 188, 190 y 192, 194 y 196, 198 y 200, 202 y 204, 206 y 208, 210 y 212, 214 y 216, 218 y 220, 222 y 224, 226 y 228, 230 y 232, o una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada como la mostrada en SEQ ID NOs: 34, 40, 60, 62 o 120, o una secuencia de aminoácidos de la cadena ligera como la mostrada en SEQ ID NOs: 58 o 64.

Según el presente documento, se ha de entender que la secuencia de aminoácidos de la proteína de unión descrita en la presente no se limita a los veinte aminoácidos convencionales (Véase *Immunology - A Synthesis* (2ª Edición, E.S. Golub y D.R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland, Mass. (1991)). Por ejemplo, los aminoácidos pueden incluir estereoisómeros (p. ej. D-aminoácidos) de los veinte aminoácidos convencionales, aminoácidos no naturales tales como aminoácidos α,α -disustituidos, N-alquilaminoácidos, ácido láctico y otros aminoácidos no convencionales. Ejemplos de aminoácidos no convencionales, que también pueden ser componentes adecuados para el la proteína de unión descrita en la presente, incluyen: 4-hidroxiprolina, γ -carboxiglutamato, ϵ -N,N,N-trimetil-lisina, ϵ -N-acetil-lisina, O-fosfoserina, N-acetilserina, N-formilmetionina, 3-metilhistidina, 5-hidroxilisina, σ -N-metilarginina, y otros aminoácidos e iminoácidos similares, p. ej. 4-hidroxiprolina.

Por otra parte, se contempla que variaciones pequeñas en las secuencias de aminoácidos mostradas en SEQ ID NOs: 1-232 estén abarcadas por la presente divulgación, con la condición de que las variaciones en la secuencia de aminoácidos mantengan al menos 75%, más preferiblemente al menos 80%, 90%, 95%, y lo más preferiblemente 99% de las secuencias mostradas en SEQ ID N°: 1-232. Las variaciones se pueden producir dentro de las regiones de armazón (es decir fuera de las CDR), dentro de las CDR o dentro de las regiones de armazón y las CDR. Las variaciones preferidas en las secuencias de aminoácidos mostradas en SEQ ID N°: 1-232, es decir supresiones, inserciones y/o sustituciones de al menos un aminoácido, se producen cerca de los límites de los dominios funcionales. Los dominios estructurales y funcionales se pueden identificar mediante comparación de los datos de la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos con bases de datos de secuencias públicas o patentadas. Se pueden usar métodos de comparación informáticos para identificar motivos de secuencia o dominios de conformación proteínicos predichos que se presentan en otras proteína de unión de estructura y/o función conocida. Se conocen métodos para identificar secuencias proteínicas que se pliegan en una estructura tridimensional. Véanse, p. ej., Bowie y cols., Science 253, 164 (1991); *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed., W. H.

Freeman and Company, Nueva York (1984)); *Introduction to Protein Structure* (C. Branden y J. Tooze, eds., Garland Publishing, Nueva York, N.Y. (1991)); y Thornton y cols., *Nature* 354, 105 (1991). Así, los expertos en la especialidad pueden reconocer motivos de secuencia y conformaciones estructurales que se pueden usar para definir dominios estructurales y funcionales.

5

Variaciones especialmente preferidas en las secuencias de aminoácidos mostradas en SEQ ID N°: 70 y 72 y 1-232 son las que conducen a una reducción de la sensibilidad a la proteólisis o la oxidación, alteran los patrones de glicosilación o alteran las afinidades de unión o confieren o modifican otras propiedades fisicoquímicas o funcionales de la proteína de unión. En particular, se contemplan sustituciones de aminoácidos conservativas. Las sustituciones conservativas son las que tienen lugar dentro de una familia de aminoácidos que están relacionados en sus cadenas laterales. Familias de aminoácidos preferidas son las siguientes: familia ácida = aspartato, glutamato; familia básica = lisina, arginina, histidina; familia no polar = alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano; y familia polar no cargada = glicina, asparagina, glutamina, cisteína, serina, treonina, tirosina. Familias más preferidas son: familia alifática-hidroxilada = serina y treonina; familia que contiene amida = asparagina y glutamina; familia alifática = alanina, valina, leucina e isoleucina; y familia aromática = fenilalanina, triptófano y tirosina. Por ejemplo, es razonable esperar que una sustitución aislada de una leucina por una isoleucina o valina, un aspartato por un glutamato, una treonina por una serina, o una sustitución similar de un aminoácido por un aminoácido relacionado estructuralmente, no tenga un efecto importante sobre la unión o las propiedades de la proteína de unión resultante, especialmente si la sustitución no implica a un aminoácido dentro de un sitio de armazón. Sin embargo, todas las otras posibles sustituciones de aminoácidos también son abarcadas por la presente divulgación. Si un cambio de aminoácido da como resultado una proteína de unión funcional, es decir una proteína de unión que se une a HER-3 y reduce la transducción de señales de miembros de la familia de HER, se puede determinar fácilmente al ensayar la actividad específica de la proteína de unión resultante en ELISA o FACS con respecto a la unión a HER-3 o un ensayo funcional in vitro o in vivo.

La proteína de unión descrita en la presente interactúa con al menos un epítipo en la parte extracelular de HER-3. Los epítipos pueden estar situados en el dominio L1 (aa 19-184), que es el dominio aminoterminal, en el dominio S1 (aa 185-327) y S2 (aa 500-632), que son los dos dominios ricos en cisteína, en el dominio L2 (328-499), que está flanqueado por los dos dominios ricos en cisteína, o en una combinación de dominios de HER-3. Los epítipos también pueden estar situados en combinaciones de dominios tales como, pero no limitados a, un epítipo comprendido por partes de L1 y S1. Por otra parte, la proteína de unión descrita en la presente se caracteriza además por que su unión a HER-3 reduce la transducción de señales mediada por HER-3. Una reducción de la transducción de señales mediada por HER-3 puede estar provocada, p. ej., por una regulación a la baja de HER-3 que da como resultado la desaparición al menos parcial de moléculas de HER-3 de la superficie celular o por una estabilización de HER-3 sobre la superficie celular en una forma sustancialmente inactiva, es decir una forma que exhibe una transducción de señales menor en comparación con la forma no estabilizada. Alternativamente, una reducción de la transducción de señales mediada por HER-3 también se puede provocar al influir, p. ej. disminuir o inhibir, la unión de un ligando u otro miembro de la familia de HER a HER-3, de GRB2 a HER-2 o de GRB2 a SHC, al inhibir la fosforilación de tirosinas receptoras, la fosforilación de AKT, la fosforilación de la tirosina PYK2 o la fosforilación de ERK2, o al disminuir la invasividad tumoral. Alternativamente, una reducción de la transducción de señales mediada por HER-3 también se puede provocar al influir, p. ej., disminuir o inhibir, la formación de dímeros que contienen HER-3 con otros miembros de la familia de HER. Un ejemplo entre otros puede ser la disminución o la inhibición de la formación de complejos proteínicos de HER3-EGFR.

La proteína de unión descrita en la presente puede ser una proteína de andamiaje que tiene una actividad de unión similar a un anticuerpo o un anticuerpo, es decir un anticuerpo anti-HER-3.

Dentro del contexto del presente documento, el término "proteína de andamiaje", según se usa en la presente, significa un polipéptido o una proteína con zonas superficiales expuestas en las que son muy tolerables inserciones, sustituciones o eliminaciones de aminoácidos. Ejemplos de proteínas de andamiaje que se pueden usar son proteína A de *Staphylococcus aureus*, la proteína de unión a bilina de *Pieris brassicae* u otras lipocalinas, proteínas repetitivas de anquirina, y fibronectina humana (revisado en Binz y Plückthun, Curr Opin Biotechnol, 16, 459-69). La manipulación de una proteína de andamiaje se puede considerar como un injerto o una integración de una función de afinidad sobre o dentro del armazón estructural de una proteína plegada establemente. Función de afinidad significa una afinidad de unión a proteína. Un armazón puede ser separable estructuralmente de las secuencias de aminoácidos que confieren especificidad de unión. En general, proteínas que parecen adecuadas para el desarrollo de estos reactivos de afinidad artificiales se pueden obtener mediante técnicas de manipulación de proteínas racionales o, lo más comúnmente combinatorias tales como tamizado frente a HER-3, bien proteína purificada o bien proteína expuesta sobre la superficie celular, para unirse a agentes en una biblioteca de andamiaje artificial expuesta in vitro, habilidades que son conocidas en la especialidad (Skerra, J. Mol. Recog., 2000; Binz y Plückthun, 2005). Además, una proteína de andamiaje que tiene una actividad de unión similar a un anticuerpo se puede derivar de un polipéptido aceptor que contiene el dominio de andamiaje, que puede estar injertado con dominios de unión de un polipéptido donante para conferir la especificidad de unión del polipéptido donante al dominio de andamiaje que contiene el polipéptido aceptor. Dichos dominios de unión insertados pueden ser, por ejemplo, la región determinantes de la complementariedad (CDR) de un anticuerpo, en particular un anticuerpo anti-HER-3. La

inserción se puede efectuar mediante diversos métodos conocidos por los expertos en la especialidad incluyendo, por ejemplo, síntesis de polipéptidos, síntesis de ácidos nucleicos de un aminoácido codificante, así como diversas formas de métodos recombinantes muy conocidos por los expertos en la especialidad.

Por otra parte, el término "anticuerpo" o "anticuerpo anti-HER-3", según se usa en la presente, significa un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo recombinante, un anticuerpo humanizado (Jones y cols., *Nature* 321 (1986), 522-525; Riechmann y cols., *Nature* 332 (1988), 323-329; y Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2 (1992), 593-596), un anticuerpo quimérico (Morrison y cols., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 81 (1984), 6851-6855), un anticuerpo multiespecífico (p. ej. un anticuerpo biespecífico) formado por al menos dos anticuerpos, o un fragmento de anticuerpo de los mismos. El término "fragmento de anticuerpo" comprende cualquier porción de los susodichos anticuerpos, en particular sus regiones de unión a antígeno o variables. Ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos Fab, fragmentos Fab', fragmentos F(ab')₂, fragmentos Fv, diacuerpos (Hollinger y cols., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90 (1993), 6444-6448), moléculas de anticuerpo monocatenarias (Plückthun en: *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies* 113, Rosenberg y Moore, EDS, Springer Verlag, N.Y. (1994), 269-315) y otros fragmentos con tal de que exhiban la capacidad deseada de unión a HER-3.

Además, el término "anticuerpo" o "anticuerpo anti-HER-3", según se usa en la presente, puede incluir moléculas similares a anticuerpo que contienen subdominios manipulados de anticuerpos o variantes de anticuerpos presentes en la naturaleza. Estas moléculas similares a anticuerpos pueden ser anticuerpos de un solo dominio tales como dominios solamente VH o solamente VL derivados bien de fuentes naturales tales como camélidos (Muyldermans y cols., *Reviews in Molecular Biotechnology* 74, 277-302) o a través de exposición in vitro de bibliotecas procedentes de seres humanos, camélidos u otras especies (Holt y cols., *Trends Biotechnol.*, 21, 484-90).

Según el presente documento, el "fragmento Fv" es el fragmento de anticuerpo mínimo que contiene un sitio completo de reconocimiento de y unión a antígeno. Esta región consiste en un dímero de un dominio variable de la cadena pesada y uno de la ligera en asociación no covalente estrecha. Es en esta configuración que las tres CDR de cada dominio variable interactúan para definir un sitio de unión a antígeno sobre la superficie del dímero V_H-V_L. Colectivamente, las seis CDR confieren al anticuerpo especificidad de unión a antígeno. Sin embargo, incluso un solo dominio variable (o la mitad de un Fv que comprende solo tres CDR específicas para un antígeno) tiene la capacidad de reconocer y unirse al antígeno, aunque habitualmente con una afinidad inferior que el sitio de unión entero. El "fragmento Fab" también contiene el dominio constante de la cadena ligera y el primer dominio constante (CH1) de la cadena pesada. El "fragmento Fab" difiere del "fragmento Fab'" por la adición de unos pocos residuos en el extremo carboxi del dominio de la cadena pesada CH1 incluyendo una o más cisteínas procedentes de la región bisagra del anticuerpo. El "fragmento F(ab')₂" se produce originalmente como un par de "fragmentos Fab" que tienen cisteínas de bisagra entre ellos. Métodos para preparar tales fragmentos de anticuerpo, tales como digestión con papaína o pepsina, son conocidos por los expertos en la especialidad.

El anticuerpo anti-HER-3 descrito en la presente puede ser del tipo IgA, IgD, IgE, IgG o IgM, p. ej. del tipo IgG o IBM, incluyendo, pero no limitados a, el tipo IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM1 e IgM2. En los aspectos más preferidos, el anticuerpo es del tipo IgG1, IgG2 o IgG4.

El anticuerpo anti-HER-3 descrito en la presente puede ser un anticuerpo anti-HER-3 dirigido contra el dominio extracelular (ECD) de HER-3.

En ciertos aspectos, p. ej. en relación con la generación de anticuerpos como candidatos terapéuticos contra HER-3, puede ser deseable que el anticuerpo anti-HER-3 sea capaz de fijar el complemento y participar en la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Existe un número de isotipos de anticuerpos que son capaces de lo mismo, incluyendo, sin limitaciones, los siguientes: IBM murina, IgG2a murina, IgG2b murina, IgG3 murina, IBM humana, IgG1 humana, IgG3 humana e IgA humana. Se apreciará que los anticuerpos que se generan no necesitan poseer inicialmente tal isotipo sino que, en cambio, el anticuerpo según se genera puede poseer cualquier isotipo y el anticuerpo puede cambiar de isotipo al adjuntar los genes o ADNc de la región V molecularmente clonados a genes o ADNc de la región constante molecularmente clonados en vectores de expresión apropiados usando técnicas de biología molecular convencionales que son muy conocidas en la especialidad y a continuación expresar los anticuerpos en células hospedadoras usando técnicas conocidas en la especialidad. El anticuerpo con isotipo cambiando también puede poseer una región Fc que se ha manipulado molecularmente para poseer CDC superior sobre las variantes presentes en la naturaleza (Idusogie y cols., *J Immunol.*, 166, 2571-2575) y se ha expresado recombinantemente en células hospedadoras usando técnicas conocidas en la especialidad. Tales técnicas incluyen el uso de técnicas recombinantes directas (véase, p. ej., la Patente de EE. UU. N° 4.816.397), técnicas de fusión célula-célula (véanse, p. ej., las Patentes de EE. UU. N° 5.916.771 y 6.207.418), entre otras. En la técnica de fusión célula-célula, se prepara una línea celular de mieloma u otra tal como CHO que posee una cadena pesada con cualquier isotipo deseado y se prepara otra línea celular de mieloma u otra tal como CHO que posee la cadena ligera. Posteriormente, tales células se pueden fusionar y se puede aislar una línea celular que expresa un anticuerpo intacto. A modo de ejemplo, un anticuerpo anti-IgG4 de HER-3 humano, que posee la unión deseada al antígeno HER-3, se podría cambiar fácilmente de isotipo para generar un isotipo de IgM humana, IgG1 humana o IgG3

humana, mientras que todavía poseería la misma región variable (que define la especificidad del anticuerpo y algo de su afinidad). Tal molécula podría ser capaz entonces de fijar el complemento y participar en la CDC.

Por otra parte, también puede ser deseable que el anticuerpo anti-HER-3 sea capaz de unirse a receptores Fc sobre células efectoras, tales como monocitos y células asesinas naturales (NK), y participe en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC). Existe un número de isotipos de anticuerpos que son capaces de lo mismo, incluyendo, sin limitación, los siguientes: IgG2a murina, IgG2b murina, IgG3 murina, IgG1 humana e IgG3 humana. Se apreciará que los anticuerpos que se generan no necesitan poseer inicialmente tal isotipo sino que, en cambio, el anticuerpo según se genera puede poseer cualquier isotipo y el anticuerpo puede cambiar de isotipo al adjuntar los genes o ADNc de la región V molecularmente clonados a genes o ADNc de la región constante molecularmente clonados en vectores de expresión apropiados usando técnicas de biología molecular convencionales que son muy conocidas en la especialidad y a continuación expresar los anticuerpos en células hospedadoras usando técnicas conocidas en la especialidad. El anticuerpo con isotipo cambiando también puede poseer una región Fc que se ha manipulado molecularmente para poseer ADCC superior sobre las variantes presentes en la naturaleza (Shields y cols. J Biol Chem., 276, 6591-6604) y se ha expresado recombinantemente en células hospedadoras usando técnicas conocidas en la especialidad. Tales técnicas incluyen el uso de técnicas recombinantes directas (véase, p. ej., la Patente de EE. UU. N° 4.816.397), técnicas de fusión célula-célula (véanse, p. ej., las Patentes de EE. UU. N° 5.916.771 y 6.207.418), entre otras. En la técnica de fusión célula-célula, se prepara una línea celular de mieloma u otra tal como CHO que posee una cadena pesada con cualquier isotipo deseado y se prepara otra línea celular de mieloma u otra tal como CHO que posee la cadena ligera. Posteriormente, tales células se pueden fusionar y se puede aislar una línea celular que expresa un anticuerpo intacto. A modo de ejemplo, un anticuerpo anti-IgG4 de HER-3 humano, que posee la unión deseada al antígeno HER-3, se podría cambiar fácilmente de isotipo para generar un isotipo IgG1 humana o IgG3 humana, mientras que todavía poseería la misma región variable (que define la especificidad del anticuerpo y algo de su afinidad). Tal molécula podría ser capaz entonces de unirse a FcγR sobre células efectoras y participar en la ADCC.

Por otra parte, se aprecia que en anticuerpo anti-HER-3 es un anticuerpo completamente humano o humanizado. Los anticuerpos humanos evitan ciertos de los problemas asociados con anticuerpos xenogéneos, por ejemplo anticuerpos que poseen regiones variables y/o constantes de murino o rata. La presencia de proteínas derivadas xenogénicamente tales como proteínas de murino o rata puede conducir a la generación de una respuesta inmunitaria contra el anticuerpo por un paciente, conduciendo posteriormente a la depuración rápida de los anticuerpos, pérdida de utilidad terapéutica a través de la neutralización del anticuerpo y/o reacciones alérgicas graves, incluso potencialmente letales.

Un anticuerpo anti-HER-3 ejemplar descrito en la presente se selecciona del grupo que consiste en anticuerpo U1-1, anticuerpo U1-2, anticuerpo U1-3, anticuerpo U1-4, anticuerpo U1-5, anticuerpo U1-6, anticuerpo U1-7, anticuerpo U1-8, anticuerpo U1-9, anticuerpo U1-10, anticuerpo U1-11, anticuerpo U1-12, anticuerpo U1-13, anticuerpo U1-14, anticuerpo U1-15, anticuerpo U1-16, anticuerpo U1-17, anticuerpo U1-18, anticuerpo U1-19, anticuerpo U1-20, anticuerpo U1-21, anticuerpo U1-22, anticuerpo U1-23, anticuerpo U1-24, anticuerpo U1-25, anticuerpo U1-26, anticuerpo U1-27, anticuerpo U1-28, anticuerpo U1-29, anticuerpo U1-30, anticuerpo U1-31, anticuerpo U1-32, anticuerpo U1-33, anticuerpo U1-34, anticuerpo U1-35, anticuerpo U1-36, anticuerpo U1-37, anticuerpo U1-38, anticuerpo U1-39, anticuerpo U1-40, anticuerpo U1-41, anticuerpo U1-42, anticuerpo U1-43, anticuerpo U1-44, anticuerpo U1-45, anticuerpo U1-46, anticuerpo U1-47, anticuerpo U1-48, anticuerpo U1-49, anticuerpo U1-50, anticuerpo U1-51, anticuerpo U1-52, anticuerpo U1-53, anticuerpo U1-55.1, anticuerpo U1-55, anticuerpo U1-57.1, anticuerpo U1-57, anticuerpo U1-58, anticuerpo U1-59, anticuerpo U1-61.1, anticuerpo U1-61, anticuerpo U1-62.

Una proteína de unión descrita en la presente se puede acoplar a un grupo de etiquetaje. Tal proteína de unión es particularmente adecuada para aplicaciones de diagnóstico. Según se usa en la presente, el término "grupo de etiquetaje" se refiere a un marcador detectable, p. ej. un aminoácido radioetiquetado o un resto biotinilado que se puede detectar mediante avidina marcada (p. ej. estreptavidina unida a un marcador fluorescente o una actividad enzimática que se puede detectar mediante métodos ópticos o colorimétricos). Diversos métodos para etiquetar polipéptidos y glicoproteínas, tales como anticuerpos, se conocen en la especialidad y se pueden usar. Ejemplos de grupos de etiquetaje adecuados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: radioisótopos o radionúclidos (p. ej. ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), grupos fluorescentes (p. ej. FITC, rodamina, fósforos lantánidos), grupos enzimáticos (p. ej. peroxidasa de rábano picante, β -galactosidasa, luciferasa, fosfatasa alcalina), grupos quimioluminiscentes, grupos biotinilados o epítomos polipeptídicos predeterminados reconocidos por un indicador secundario (p. ej. secuencias del par de cremallera de leucina, sitios de unión para anticuerpos secundarios, dominios de unión a metales, marcas epitópicas). En ciertos aspectos, puede ser deseable que los grupos de etiquetaje estén enlazados por ramas espaciadoras de diversas longitudes para reducir el impedimento estérico potencial.

Alternativamente, una proteína de unión descrita en la presente se puede acoplar a un grupo efector. Tal proteína de unión es especialmente adecuada para aplicaciones terapéuticas. Según se usa en la presente, el término "grupo efector" se refiere a un grupo citotóxico tal como un radioisótopo o radionúclido, una toxina, un grupo terapéutico u otro grupo efector conocido en la especialidad. Ejemplos de grupos efectores adecuados son radioisótopos o radionúclidos (p. ej. ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), caliqueamicina, análogos de dolastatina tales como

auristatinas, y agentes quimioterapéuticos tales como derivados de geldanamicina y maitansina, incluyendo DM1. En ciertos aspectos, puede ser deseable que los grupos efectores estén enlazados por ramas espaciadoras de diversas longitudes para reducir el impedimento estérico potencial.

Un segundo aspecto de el presente documento se refiere a un procedimiento para preparar una proteína de unión aislada, que comprende la etapa de preparar la proteína de unión a partir de una célula hospedadora que secreta la proteína de unión. Células hospedadoras, que se pueden usar, son hibridomas; células eucarióticas tales como células de mamífero, p. ej. células de hámster, conejo, rata, cerdo, ratón u otro animal, células vegetales, células fúngicas, p. ej. *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris*; células procarióticas tales como *E. coli*; y otras células usadas en la especialidad para la producción de proteínas de unión. Diversos métodos para preparar y aislar proteínas de unión, tales como proteínas de andamiaje o anticuerpos, de células hospedadoras se conocen en la especialidad y se pueden usar. Por otra parte, métodos para preparar fragmentos de proteínas de unión, por ejemplo fragmentos de proteínas de andamiaje o fragmentos de anticuerpo, tales como digestión con papaína o pepsina, técnicas de clonación modernas, técnicas para preparar moléculas de anticuerpo monocatenarias (Plückhuhn en: The Pharmacology of Monoclonal Antibodies 113, Rosenberg y Moore, EDS, Springer Verlag, N.Y. (1994), 269-315) y diacuerpos (Hollinger y cols., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90 (1993), 6444-6448), también son conocidos por los expertos en la especialidad y se pueden usar.

Una proteína de unión descrita en la presente se puede preparar a partir de un hibridoma que secreta la proteína de unión. Véase, p. ej. Köhler y cols., Nature 256 (1975), 495.

Además, una proteína de unión descrita en la presente se puede preparar recombinantemente al optimizar y/o amplificar la expresión de la proteína de unión en una célula hospedadora y aislar la proteína de unión de dicha célula hospedadora. A este fin, las células hospedadoras se transforman o transfectan con ADN que codifica una proteína de unión o un vector que contiene ADN que codifica la proteína de unión y se cultivan bajo condiciones apropiadas para producir la proteína de unión. Véase, p. ej., la Patente de EE. UU. N° 4.816.567. Células hospedadoras preferidas pueden ser células CHO, células de mieloma NS/O, células 293 de riñón embrionario humano, *E. coli* y *Saccharomyces cerevisiae*.

Con respecto a proteínas de unión que son anticuerpos, estos anticuerpos se pueden preparar a partir de animales genéticamente manipulados para elaborar anticuerpos completamente humanos o a partir de una biblioteca de exposición de anticuerpos elaborada en un bacteriófago, una levadura, un ribosoma o *E. coli*. Véanse, p. ej., Clackson y cols., Nature 352 (1991), 624-628, Marks y cols., J. Mol. Biol. 222 (1991), 581-597, Feldhaus y Siegel J Immunol Methods. 290, 69-80, Groves y Osbourn, Expert Opin Biol Ther., 5, 125-135 y Jostock y Dubel, Comb Chem High Throughput Screen. 8, 127-133.

Los anticuerpos humanos evitan algunos de los problemas asociados con anticuerpos que poseen regiones variables y/ constantes de murdo o rata. La presencia de tales proteína derivadas de murdo o rata puede conducir a la depuración rápida de los anticuerpos o puede conducir a la generación de una respuesta inmunitaria contra el anticuerpo por un paciente. A fin de evitar la utilización de anticuerpos derivados de murdo o rata, se pueden generar anticuerpos completamente humanos a través de la introducción de loci de anticuerpos humanos funcionales en un roedor. otro mamífero o animal, de modo que el roedor, otro mamífero o animal produzca anticuerpos completamente humanos.

Un método para generar anticuerpos completamente humanos es a través de uso de cepas XENOMOUSE® de ratones que se han manipulado para contener fragmentos de configuración de línea germinal de 245 kb y 190 kb de tamaño del locus de la cadena pesada humana y el locus de la cadena ligera kappa. Otras cepas XenoMouse de ratones contienen fragmentos de configuración de línea germinal de 980 kb y 800 kb de tamaño del locus de la cadena pesada huma y el locus de la cadena ligera kappa. Otras cepas XenoMouse de ratones adicionales contienen fragmentos de configuración de línea germinal de 980 kb y 800 kb de tamaño del locus de la cadena pesada humana y el locus de la cadena ligera kappa más un locus de la cadena ligera lambda humana completo configurado con línea germinal de 740 kb de tamaño. Véanse Mendez y cols. Nature Genetics 15:146-156 (1997) y Green y Jakobovits J. Exp. Med. 188:483-495 (1998). Las cepas XENOMOUSE® están disponibles de Abgenix, Inc. (Fremont, CA).

La producción de los ratones XENOMOUSE® se analiza y esboza adicionalmente en las Solicitudes de Patente de EE. UU. N° de Serie 07/466,008, presentada el 12 de enero de 1990, 07/610.515, presentada el 8 de noviembre de 1990, 07/919.297, presentada el 24 de julio de 1992, 07/922.649, presentada el 30 de julio de 1992, 08/031.801, presentada el 15 de marzo de 1993, 08/112.848, presentada el 27 de agosto de 1993, 08/234.145, presentada el 28 de abril de 1994, 08/376.279, presentada el 20 de enero de 1995, 08/430.938, 27 de abril de 1995, 08/464.584, presentada el 5 de junio de 1995, 08/464.582, presentada el 5 de junio de 1995, 08/463.191, presentada el 5 de junio de 1995, 08/462.837, presentada el 5 de junio de 1995, 08/486.853, presentada el 5 de junio de 1995, 08/486.857, presentada el 5 de junio de 1995, 08/486.859, presentada el 5 de junio de 1995, 08/462.513, presentada el 5 de junio de 1995, 08/724.752, presentada el 2 de octubre de 1996, y 08/759.620, presentada el 3 de diciembre de 1996, la Publicación de Patente de EE. UU. 2003/0217373, presentada el 20 de noviembre de 2002, y las

Patentes de EE. UU. N° 6.833.268, 6.162.963, 6.150.584, 6.114.598, 6.075.181 y 5.939.598 y las Patentes Japonesas N° 3 068 180 B2, 3 068 506 B2 y 3 068 507 B2. Véanse además la Patente Europea N° EP 0 463 151 B1, concesión publicada el 12 de junio de 1996, la Solicitud de Patente Internacional N° WO 94/02602, publicada el 3 de febrero de 1994, la Solicitud de Patente Internacional N° WO 96/34096, publicada el 31 de octubre de 1996, WO 98/24893, publicada el 11 de junio de 1998, WO 00/76310, publicada el 21 de diciembre de 2000.

En un enfoque alternativo, otros, incluyendo GenPharm International, Inc., han utilizado un enfoque de "minilocus". En el enfoque de minilocus, se imita un locus Ig exógeno a través de la inclusión de trozos (genes individuales) procedentes del locus Ig. Así, uno o más genes de V_H, uno o más genes de D_H, uno o más genes de J_H, una región constante mu y una segunda región constante (preferiblemente una región constante gamma) se forman en una construcción para la inserción en un animal. Este enfoque se describe en la Patente de EE. UU. N° 5,545.807 de Surani y cols. y las Patentes de EE. UU. N° 5.545.806, 5.625.825, 5.625.126, 5.633.425, 5.661.016, 5.770.429, 5.789.650, 5.814.318, 5.877.397, 5.874.299 y 6.255.458, cada una de Lonberg y Kay, las Patentes de EE. UU. N° 5.591.669 y 6.023.010 de Krimpenfort y Berns, las Patentes de EE. UU. N° 5.612.205, 5.721.367 y 5.789.215 de Berns y cols., y la Patente de EE. UU. N° 5.643.763 de Choi y Dunn, y las Solicitudes de Patente Internacional de GenPharm N° de Serie 07/574.748, presentada el 29 de agosto de 1990, 07/575.962, presentada el 31 de agosto de 1990, 07/810.279, presentada el 17 de diciembre de 1991, 07/853.408, presentada el 18 de marzo de 1992, 07/904.068, presentada el 23 de junio de 1992, 07/990.860, presentada el 16 de diciembre de 1992, 08/053.131, presentada el 26 de abril de 1993, 08/096.762, presentada el 22 de julio de 1993, 08/155.301, presentada el 18 de noviembre de 1993, 08/161.739, presentada el 3 de diciembre de 1993, 08/165.699, presentada el 10 de diciembre de 1993, 08/209.741, presentada el 9 de marzo de 1994. Véanse además la Patente Europea N° 0 546 073 B1, las Solicitudes de Patente Internacional N° WO 92/03918, WO 92/22645, WO 92/22647, WO 92/22670, WO 93/12227, WO 94/00569, WO 94/25585, WO 96/14436, WO 97/13852 y WO 98/24884 y la Patente de EE. UU. N° 5.981.175. Véanse además Taylor y cols., 1992, Chen y cols., 1993, Tuailon y cols., 1993, Choi y cols., 1993, Lonberg y cols., (1994), Taylor y cols., (1994), and Tuailon y cols., (1995), Fishwild y cols., (1996).

Kirin también ha demostrado la generación de anticuerpos humanos a partir de ratones en los que, a través de fusión microcelular, se han introducido grandes trozos de cromosomas, o cromosomas enteros. Véanse las Solicitudes de Patente Europea N° 773 288 y 843 961. Adicionalmente, se han generado ratones KMTM-, que son el resultado del cruce de ratones Tc de Kirin con ratones con minilocus de Medarex (Humab). Estos ratones poseen el transcromosoma HC de los ratones de Kirin y el transgén de la cadena kappa de los ratones Medarex (Ishida y cols., Cloning Stem Cells, (2002) 4:91-102).

Los anticuerpos humanos también se pueden derivar mediante métodos *in vitro*. Ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, exposición de fagos (como la comercializada por Cambridge Antibody Technology, Morphosys, Dyax, Biosite/Medarex, Xoma, Symphogen, Alexion (anteriormente Proliferon), Affimed), exposición de ribosomas (como la comercializada por Cambridge Antibody Technology), exposición de levaduras, y similares.

Los anticuerpos, que se describen en la presente, se prepararon a través de la utilización de la tecnología XENOMOUSE[®], según se describe posteriormente. A continuación, tales ratones son capaces de producir moléculas de inmunoglobulina y anticuerpos humanos y son deficientes en la producción de moléculas de inmunoglobulina y anticuerpos murinos. Tecnologías utilizadas para conseguir lo mismo se divulgan en las patentes, solicitudes y referencias divulgadas en la sección de antecedentes de la presente. En particular, sin embargo, una realización preferida de producción transgénica de ratones y anticuerpos procedentes de los mismos se divulga en la Solicitud de Patente de EE. UU. N° de Serie 08/759.620, presentada el 3 de diciembre de 1996, y las Solicitudes de Patente Internacional N° WO 98/24893, publicada el 11 de junio de 1998, y WO 00/76310, publicada el 21 de diciembre de 2000. Véase además Mendez y cols. Nature Genetics 15:146-156 (1997).

A través del uso de tal tecnología, se han producido anticuerpos monoclonales completamente humanos. Esencialmente, las líneas de ratones XENOMOUSE[®] se inmunizan con un antígeno de interés (p. ej. HER-3), se recuperan células linfáticas (tales como células B) de los ratones que expresan anticuerpos, y las líneas celulares recuperadas se fusionan con una línea celular de tipo mieloide para preparar líneas celulares de hibridoma inmortales. Estas líneas celulares de hibridoma se criban y se seleccionan para identificar líneas celulares de hibridoma que produjeran anticuerpos específicos para el antígeno de interés. Se proporcionan en la presente métodos para la producción de múltiples líneas celulares de hibridoma que producen anticuerpos específicos para HER-3. Además, se proporciona en la presente la caracterización de los anticuerpos producidos por tales líneas celulares, incluyendo análisis de secuencias de nucleótidos y aminoácidos de las cadenas pesada y ligera de tales anticuerpos.

En general, los anticuerpos producidos por los hibridomas fusionados eran cadenas pesadas de IgG1 humana con cadenas ligeras kappa completamente humanas. Los anticuerpos descritos en la presente poseen cadenas pesadas de IgG4 humana así como cadenas pesadas de IgG1. Los anticuerpos también pueden ser de otros isotipos humanos, incluyendo IgG2 o IgG3. Los anticuerpos poseían altas afinidades, poseyendo típicamente una K_D de aproximadamente 10⁻⁶ a aproximadamente 10⁻¹³ M o menos, cuando se mide mediante técnicas en fase sólida y basadas en células.

Otro aspecto del presente documento se refiere a una molécula de ácido nucleico aislada que codifica una proteína de unión descrita en la presente. Dentro del contexto del presente documento, el término "molécula de ácido nucleico aislada", según se usa en la presente, significa un polinucleótido de ADNc genómico, o un origen sintético o alguna combinación del mismo, que, en virtud de su origen, la "molécula de ácido nucleico aislada" (1) no está asociada con la totalidad o una porción de un polinucleótido en el que el "polinucleótido aislado" se encuentra en la naturaleza, (2) está conectada operativamente a un polinucleótido al que no está conectado en la naturaleza, o (3) no está presente en la naturaleza como parte de una secuencia mayor. Además, el término "molécula de ácido nucleico", según se menciona en la presente, significa una forma polimérica de nucleótidos de al menos 10 bases de longitud, bien ribonucleótidos o bien desoxinucleótidos o una forma modificada de cualquier tipo de nucleótido, tales como nucleótidos con grupos azúcar modificados o sustituidos y similares. El término también incluye formas de ADN de una sola hebra y de doble hebra.

Una molécula de ácido nucleico descrita en la presente puede estar conectada operativamente a una secuencia de control. El término "secuencia de control", según se usa en la presente, se refiere a secuencias polinucleotídicas que son necesarias para efectuar la expresión y el procesamiento de secuencias codificantes a las que están ligadas. La naturaleza de tales secuencias de control difiere dependiendo del organismo hospedador. En los procariotas, tales secuencias de control incluyen generalmente promotores, sitios de unión ribosómica y secuencias de terminación de la transcripción. En los eucariotas, generalmente, tales secuencias de control incluyen promotores y secuencias de terminación de la transcripción. Según el presente documento, el término "secuencia de control" está destinado a incluir, como mínimo, todos los componentes cuya presencia es esencial para la expresión y el procesamiento, y también puede incluir componentes adicionales cuya presencia es ventajosa, por ejemplo, secuencias líder y secuencias de socios de fusión. Por otra parte, el término "conectado operativamente", según se usa en la presente, se refiere a posiciones de componentes así descritos que están en una relación que los permite funcionar en su modo pretendido. Además, una secuencia de control de la expresión conectada operativamente a una secuencia codificante está ligada de tal manera que la expresión de la secuencia codificante se consiga bajo condiciones compatibles con la secuencia de control de la expresión.

Un aspecto adicional de el presente documento es un vector que comprende una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína de unión. La molécula de ácido nucleico puede estar conectada operativamente a una secuencia de control. Por otra parte, el vector puede contener adicionalmente un origen de replicación o un gen marcador de selección. Ejemplos de vectores que se pueden usar según el presente documento son, p. ej., plásmidos, cósmidos, fagos, virus, etc.

Otro aspecto del presente documento se refiere a una célula hospedadora transformada con una molécula de ácido nucleico o un vector. La transformación se podría realizar mediante cualquier método conocido para introducir polinucleótidos en una célula hospedadora, incluyendo, por ejemplo, empaquetar el polinucleótido en un virus (o en un vector viral) y transducir una célula hospedadora con el virus (o el vector) o mediante procedimientos de transfección conocidos en la especialidad, como los ejemplificados por las Patentes de EE. UU. Nº 4.399.216, 4.912.040, 4.740.461 y 4.959.455. Particularmente, los métodos para introducir polinucleótidos heterólogos en células de mamífero son muy conocidos en la especialidad e incluyen transfección mediada por dextrano, precipitación con fosfato cálcico, transfección mediada con polibreno, fusión de protoplastos, electroporación, encapsulación del polinucleótido o los polinucleótidos en liposomas, y microinyección directa del ADN en los núcleos. Ejemplos de células hospedadoras que se pueden usar según el presente documento son células eucarióticas de hibridoma tales como células de mamífero, p. ej. células de hámster, conejo, rata, cerdo, ratón u otras células animales; células vegetales y células fúngicas, p. ej. maíz, tabaco, *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris*; células procarióticas tales como *E. coli*; y otras células de la especialidad para la producción de anticuerpos. Especialmente, las líneas celulares de mamífero disponibles como hospedadores para la expresión son muy conocidas en la especialidad e incluyen muchas líneas celulares inmortalizadas disponibles de the American Type Culture Collection (ATCC), incluyendo pero no limitadas a células de ovario de hámster chino (CHO), células HeLa, células de riñón de cría de hámster (BHK), células de riñón de mono (COS), células de carcinoma hepatocelular humano (p. ej. Hep G2) y un número de otras líneas celulares.

Otro aspecto más del presente documento es una composición farmacéutica que comprende como un agente activo al menos una proteína de unión descrita en la presente y portadores, diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables. El término "composición farmacéutica", según se usa en la presente, se refiere a un compuesto químico o una composición capaz de inducir un efecto terapéutico deseado cuando se administra apropiadamente a un paciente (The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms, Parker, S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco (1985). Según el presente documento, la potencia de la composición farmacéutica se basa en la unión de la al menos una proteína de unión a HER-3. Preferiblemente, esta unión conduce a una reducción de la transducción de señales mediada por HER-3.

Por otra parte, el término "portadores", cuando se usa en la presente, incluye portadores, excipientes o estabilizantes que son atóxicos para la célula o el mamífero que se expone a los mismos a las dosificaciones y concentraciones empleadas. A menudo, el portador fisiológicamente aceptable es una solución acuosa de pH tamponado o un liposoma (una pequeña vesícula compuesta por diversos tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensioactivos que es útil para el aporte de un fármaco a un mamífero). Ejemplos de portadores fisiológicamente aceptables incluyen

tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico; polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; alcoholes sacáricos tales como manitol o sorbitol; iones conjugados formadores de sales tales como sodio; y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, polietilenglicol (PEG) y PLURONICS™.

La al menos una proteína de unión descrita en la presente contenida en la composición farmacéutica está acoplada a un efector, tal como caliqueamicina, auristatina-PE, un radioisótopo o un agente quimioterapéutico tóxico tal como geldanamicina y maitansina. En particular, estos conjugados de proteínas de unión son útiles para elegir como diana células, p. ej. células cancerosas, que expresan HER-3 para la eliminación.

Por otra parte, conectar proteínas de unión a radioisótopos, p. ej., proporciona ventajas a los tratamientos de tumores. A diferencia de la quimioterapia y otras formas de tratamiento del cáncer, la radioinmunoterapia o la administración de una combinación de radioisótopo-proteína de unión directamente elige como diana las células cancerosas con daño mínimo al tejido sano normal circundante. Con esta "bala mágica", el paciente puede ser tratado con cantidades mucho menores de radioisótopos que otras formas de tratamiento disponibles actualmente. Radioisótopos preferidos incluyen itrio (^{90}Y), indio (^{111}In), ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, radioplatá-111, radioplatá-199 y bismuto- 213 . La conexión de radioisótopos a proteínas de unión se puede realizar, p. ej., con quelatos bifuncionales convencionales. Puesto que la plata es monovalente, para la conexión de radioplatá-111 y radioplatá-199, se pueden utilizar conectores basados en azufre (Hazra y cols., *Cell Biophys.* 24-25, 1-7 (1994)). La conexión de radioisótopos de plata puede implicar reducir la inmunoglobulina con ácido ascórbico. Por otra parte, el tiuxetano es un quelador conector de MX-DTPA enlazado a ibritumomab para formar ibritumomab-tiuxetano (Zevalin) (Witzig, T.E., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 48 Supl 1, 91-5 (2001)). El ibritumomab-tiuxetano puede reaccionar con radioisótopos tales como indio (^{111}In) o ^{90}Y para formar ^{111}In -ibritumomab-tiuxetano y ^{90}Y -ibritumomab-tiuxetano, respectivamente.

Por otra parte, una proteína de unión, particularmente cuando se usa para tratar el cáncer, se puede conjugar con fármacos quimioterapéuticos tóxicos tales como caliqueamicina (Hamann y cols., *Bioconjug. Chem.* 13(1), 40-6 (2002), geldanamicina (Mandler y cols., *J. Natl. Cancer Inst.*, 92(19), 1549-51 (2000)) y maitansina, por ejemplo, el fármaco maitansinoide DM1 (Liu y cols., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93:8618-8623 (1996)). Se pueden emplear con esta tecnología diferentes conectores que liberan los fármacos bajo condiciones ácidas o reductoras o durante la exposición a proteasas específicas. Una proteína de unión se puede conjugar como se describe en la especialidad.

La auristatina-PE, p. ej., es un agente antimicrotubular que es una modificación estructural del constituyente peptídico de moluscos marinos sin concha dolastatina 10. La auristatina-PE tiene tanto actividad antitumoral como actividad vascular antitumoral (Otani y cols., *Jpn. J. Cancer Res.* 91(8), 837-44 (2000)). Por ejemplo, la auristatina-PE inhibe el crecimiento celular e induce la detención del ciclo celular y la apoptosis en líneas celulares de cáncer pancreático (Li y cols., *Int. J. Mol. Med.* 3(6), 647-53 (1999)). Según esto, para dirigir específicamente la actividad antitumoral y las actividades vasculares antitumorales de la auristatina-PE a tumores particulares, la auristatina-PE se puede conjugar a la proteína de unión descrita en la presente.

La composición farmacéutica puede comprender al menos un agente activo adicional. Ejemplos para agentes activos adicionales, que se pueden usar, son anticuerpos o inhibidores de bajo peso molecular de otras proteína cinasas receptoras, tales como EGFR, HER-2, HER-4, IGFR-1 o c-met, ligandos receptores tales como factor endotelial vascular (VEGF), agentes citotóxicos, tales como doxorubicina, cisplatino o carboplatino, citocinas o agentes antineoplásicos. Muchos agentes antineoplásicos se conocen actualmente en la especialidad. El agente antineoplásico también se puede seleccionar del grupo de proteínas terapéuticas incluyendo, pero no limitadas a, anticuerpos o proteínas inmunomoduladoras. En otra realización, el agente antineoplásico se selecciona del grupo de inhibidores de molécula pequeña o agentes quimioterapéuticos que consisten en inhibidores mitóticos, inhibidores de cinasa, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercaladores, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de histona desacetilasa, agentes contra la supervivencia, modificadores de respuestas biológicas, antihormonas, p. ej. antiandrógenos y agentes antiangiogénicos. Cuando el agente antineoplásico es radiación, el tratamiento se puede conseguir con un fuente interna (braquiterapia BT) o externa (terapia de radicación con haces externos: EBRT).

La composición farmacéutica descrita en la presente es especialmente adecuada para el diagnóstico, la prevención o el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa. La enfermedad hiperproliferativa puede estar, p. ej., asociada con un incremento de la transducción de señales de la familia HER. Particularmente, la enfermedad puede estar asociada con un incremento de la fosforilación de HER-3 y/o un incremento en la formación de complejos entre HER-3 y otros miembros de la familia HER y/o un incremento en la actividad de cinasa Pl_3 y/o un incremento en la actividad de cinasa terminal c-jun y/o la actividad de AKT y/o un incremento en la actividad de ERK2 y/o la actividad de PYK2. La enfermedad hiperproliferativa se puede seleccionar del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer ovárico, cáncer de estómago, cáncer endometrial, cáncer de las glándulas salivares, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de

tiroides, cáncer de vejiga urinaria, glioma, melanoma u otros cánceres que expresan o sobreexpresan HER-3, y la formación de metástasis tumorales.

Según el presente documento, el término "prevención o tratamiento", cuando se usa en la presente, se refiere tanto al tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, en donde el paciente necesita prevenir o frenar (reducir) la afección o trastorno patológico elegido. Los que necesitan prevención o tratamiento incluyen lo que ya tienen el trastorno así como los tendientes a tener el trastorno o aquellos en los que se ha de prevenir el trastorno. El paciente que necesita la prevención o el tratamiento es un paciente mamífero, es decir cualquier animal clasificado como un mamífero, incluyendo seres humanos, animales domésticos y de granja, y animales de zoológico, deportivos o de compañía, tales como perros, gatos, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras, conejos, etc. Preferiblemente, el paciente que necesita tratamiento es un paciente humano.

La composición farmacéutica descrita en la presente se puede formular al mezclar el agente o los agentes activos con portadores, diluyentes y/o adyuvantes fisiológicamente aceptables, y opcionalmente otros agentes que se incorporan habitualmente en formulaciones para proporcionar una mejora de la transferencia, el aporte, la tolerancia y similares. La composición farmacéutica descrita en la presente se puede formular, p. ej., en la forma de formulaciones liofilizadas, soluciones acuosas, dispersiones o preparaciones sólidas, tales como comprimidos, grageas o cápsulas. Una multitud de formulaciones apropiadas se puede encontrar en el listado conocido por todos los químicos farmacéuticos: Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª ed, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)), particularmente el Capítulo 87 de Block, Lawrence del mismo. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, pomadas, jaleas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (tales como Lipofectin™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidras, emulsiones de aceite en agua y agua en aceite, emulsiones de carbocera (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen carbocera. Cualquiera de las mezclas precedentes puede ser apropiada en tratamientos y terapias, con la condición de que el agente activo en la formulación no sea inactivado por la formulación y la formulación sea fisiológicamente compatible y tolerable con la vía de administración. Véanse además Baldrick P., "Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance.", Regul. Toxicol. Pharmacol. 32(2), 210-218 (2000); Wang W., "Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals.", Int. J. Pharm. 203(1-2), 1-60 (2000); Charman W.N., "Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts.", J. Pharm. Sci. 89(8), 967-978 (2000); Powell y cols., "Compendium of excipients for parenteral formulations", PDA J. Pharm. Sci. Technol. 52, 238-311 (1998); y las citas de las mismas, para una información adicional relacionada con formulaciones, excipientes y portadores bien conocidos en la química farmacéutica.

Otro aspecto del presente documento trata del uso de al menos una proteína de unión aislada y opcionalmente al menos otro agente activo, p. ej. al menos un agente antineoplástico según se describe anteriormente, mezclados con portadores, diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de una composición farmacéutica para el diagnóstico, la prevención o el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa. Preferiblemente, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica como la descrita anteriormente y la enfermedad hiperproliferativa es una enfermedad hiperproliferativa como la mencionada anteriormente. Otro aspecto más del presente documento está relacionado con un método para diagnosticar enfermedades o afecciones asociadas con la expresión de HER-3, que comprende poner en contacto una muestra con una proteína de unión descrita en la presente, y detectar la presencia de HER-3 en la muestra. La muestra puede ser una célula que muestra expresión de HER-3, tal como una célula tumoral, una muestra de sangre u otra muestra adecuada. En una realización preferida de el presente documento, las enfermedades o afecciones asociadas con la expresión de HER-3 son las enfermedades hiperproliferativas definidas anteriormente.

El método se puede usar, p. ej., para la detección de antígeno para HER-3 en una célula, para la determinación de la concentración de antígeno para HER-3 en pacientes que sufren una enfermedad hiperproliferativa como la mencionada anteriormente o para la estadificación de dicha enfermedad hiperproliferativa en un paciente. A fin de estadificar el avance de una enfermedad hiperproliferativa en un sujeto bajo estudio, o caracterizar la respuesta del sujeto a un ciclo de terapia, una muestra de sangre, p. ej., se puede tomar del sujeto y se determina la concentración del antígeno para HER-3 presente en la muestra. La concentración así obtenida se usa para identificar en qué intervalo de concentraciones cae el valor. El intervalo así identificado se correlaciona con un estadio de avance o un estadio de terapia identificado en las diversas poblaciones de sujetos diagnosticados, proporcionado de ese modo un estadio en el sujeto bajo estudio. Una biopsia del tejido enfermo, p. ej. con cáncer, obtenido del paciente también se puede usar para determinar la cantidad de antígeno para HER-3 presente. La cantidad de antígeno para HER-3 presente en el tejido enfermo se puede determinar mediante inmunohistoquímica, ELISA o matrices de anticuerpos usando los anticuerpos para HER3 descritos en la presente. Otros parámetros de diagnóstico de interés son el estado de dimerización así como los socios de dimerización de la proteína de HER3 y el estado de activación de ella y sus socios. Métodos analíticos de proteínas para determinar esos parámetros son muy conocidos en la especialidad y son entre otros técnicas de transferencia Western e inmunoprecipitación, análisis por FACS, reticulación química, transferencia de energía con resonancia de bioluminiscencia (BRET), transferencia de energía con resonancia de fluorescencia (FRET) y similares (p. ej. Price y cols, Methods in Molecular Biology, 218: 255-268 (2002) o la tecnología eTag (documentos WO0503707, WO04091384, WO04011900).

Por otra parte, el presente documento se refiere en otro aspecto a un método para prevenir o tratar enfermedades o afecciones asociadas con la expresión de HER-3 en un paciente, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de al menos una proteína de unión descrita en la presente. Las enfermedades o afecciones asociadas con la expresión de HER-3 pueden ser las enfermedades hiperproliferativas definidas anteriormente. El paciente que necesita prevención o tratamiento es un paciente mamífero, es decir cualquier animal clasificado como un mamífero, incluyendo seres humanos, animales domésticos y de granja. y animales de zoológico, deportivos o de compañía, tales como perros, gatos, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras, conejos, etc. Preferiblemente, el paciente que los necesita es un paciente humano.

El método para prevenir o tratar una enfermedad hiperproliferativa en un paciente que lo necesite puede comprender administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos una proteína de unión descrita en la presente y adicionalmente al menos otro agente activo, p. ej., al menos un agente antineoplástico como el mencionado anteriormente. Preferiblemente, el método es para inhibir el crecimiento, la migración o la invasión celular anormal.

Además de los modos clásicos de administración de agentes terapéuticos de proteína de unión potenciales, p. ej. a través de las susodichas formulaciones, también se pueden usar según la presente invención modalidades de administración recientemente desarrolladas. Por ejemplo, se ha presentado la administración local de anticuerpo monoclonal etiquetado con ¹³¹I para el tratamiento de tumores cerebrales primarios después de la extirpación quirúrgica. Adicionalmente, también se está estudiando clínicamente y preclínicamente la inyección intracerebral estereotáctica directa de anticuerpos monoclonales y sus fragmentos. La perfusión hiperosmolar intracarotidea es una estrategia experimental para dirigirse a una enfermedad maligna cerebral primaria con anticuerpos monoclonales humanos conjugados a fármacos.

Dependiendo del tipo y la gravedad de la afección que se va a tratar, se pueden administrar de aproximadamente 1 µg/kg a 15 mg/kg de la al menos una proteína de unión descrita en la presente a un paciente que lo necesite, p. ej. mediante una o más administraciones separadas o mediante infusión continua. Una dosificación diaria típica podría variar de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg o más, dependiendo de los factores mencionados anteriormente. Para administraciones repetidas a lo largo de varios días o más, dependiendo de la afección que se va a tratar, el tratamiento se mantiene hasta que se produce una supresión deseada de los síntomas de la enfermedad.

La dosis del al menos un agente antineoplástico administrado depende de una variedad de factores. Estos son, por ejemplo, la naturaleza del agente, el tipo de tumor o la vía de administración.

Finalmente, el presente documento se refiere en un aspecto más a un estuche para el diagnóstico, la prevención o el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas asociadas con la transducción de señales mediada por HER-3, que comprende la al menos una proteína de unión y/o la molécula de ácido nucleico y/o el vector descritos en la presente. Además, el estuche puede comprender además al menos otro agente activo, p. ej. al menos un agente antineoplástico como el mencionado anteriormente.

Aunque se han descrito anteriormente diversas materias y aspectos, la invención se limita a la materia de las reivindicaciones adjuntas.

Además, el presente documento se explicará mediante los siguientes Ejemplos y las figuras con dibujos adjuntas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos, incluyendo los experimentos efectuados y los resultados alcanzados, se proporcionan solamente con propósitos ilustrativos y no se deben considerar limitativos de la presente invención. Cualesquiera aspectos que vayan más allá del alcance de las reivindicaciones tienen propósitos puramente comparativos. El único ejemplo que trata de la invención real es el Ejemplo 21.

Ejemplo 1: antígeno para HER-3 y preparación de líneas celulares

En el presente estudio, se prepararon proteínas de HER-3 recombinantes. El dominio extracelular de ADNc de HER-3 (ECD) se clonó mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de pcDNA3-HER-3 (vector de expresión con HER-3 humano de longitud completa, C.Wallasch y cols., EMBO J. 14, 4267-4275) con cebadores basados en la secuencia de HER-3 (Genebank N° Reg. NM_001982).

Los cebadores usados para la amplificación de HER-3 eran como sigue:

Cebador directo: 5'-CGGGATCCATGTCCTAGCCTAGGGGC-3' (SEQ ID N°: 233)

Cebador inverso: 5'-GCTCTAGATTAATGATGATGATGATGTTGTCCTAAA CAGTCTTG-3' (SEQ ID N°: 234)

El producto de PCR se digirió con BamH1 y XbaI y se ligó a pcDNA3 (Invitrogen) digerido con BamH1 y XbaI. Los plásmidos se transfectaron en células HEK293 usando un método de CaPO₄. La proteína de fusión HER-3-HIS se purificó de medio acondicionado recogido a través de cromatografía de afinidad de Ni-NTA.

Se generaron células Rati HER-3 mediante transferencia génica retroviral. Brevemente, se sembraron células GP+E 86 (3×10^5) en un disco de cultivo de 60 mm y se transfectaron con 2 µg/ml de vector pLXSN o ADNc de pLXSN-HER-3 (C. Wallasch, PhD Thesis, Max-Planck Institute of Biochemistry, Martinsried, Alemania) usando el método del fosfato cálcico. Después de 24 h, el medio se reemplazó por medio reciente y las células GP+E 86 se incubaron durante 4-8 h. A continuación, las células Rat1 subconfluentes (2×10^5 células por placa de 6 cm) se incubaron con sobrenadantes de células GP+E 86 que liberaban pLXSN o pLXSN-HER-3 con alta concentración, virus p ($>1 \times 10^6$ G418 c.f.u./ml; m.o.i. de 10) durante 4-12 h en presencia de Polybrene (4 mg/ml; Aldrich). Después de cambiar el medio se inició la selección de células Rati con G418. Habitualmente, se recogían clones estables después de la selección durante 21 días.

Ejemplo 2: expresión de HER-3 en líneas celulares cancerosas humanas

La tirosina cinasas receptoras, como por ejemplo HER-3, representan un papel crucial en la iniciación y el avance de enfermedades hiperproliferativas tales como la transición del crecimiento celular hiperplástico benigno hasta un carcinoma maligno. Puesto que la expresión de HER-3 varía entre células tumorales y tejido normal, un análisis de la expresión de HER-3 es un factor crítico para la identificación de subgrupos de pacientes que se beneficiarían del tratamiento con proteínas de unión descritas en la presente. Así, la expresión de HER-3 se cuantificó en un grupo de líneas celulares cancerosas humanas para elucidar el papel de HER-3 en la formación de cáncer humano. Se desarrollaron líneas celulares cancerosas según se recomienda por la ATCC. Con detalle, se recogieron 10^5 células con EDTA 10 mM en PBS, se lavaron una vez con tampón de FACS (PBS, FCS al 3%, azida al 0,4%) y se sembraron en una placa de fondo redondo de 96 pocillos. Las células se centrifugaron durante 3 min a 1000 rpm para retirar el sobrenadante y a continuación se resuspendieron con anticuerpo para α-HER-3 2D1D12 (documento WO03013602) (3 µg/ml). Las suspensiones celulares se incubaron sobre hielo durante 1 h, se lavaron dos veces con tampón de FACS y se resuspendieron con anticuerpo secundario (100 µl/pocillos) anti-PE humana de burro (Jackson) diluido 1:50 en tampón de FACS. Las suspensiones celulares se incubaron sobre hielo y en la oscuridad durante 30 min, se lavaron dos veces con tampón de FACS y se analizaron (FACS, Beckman Coulter). La Fig. 1 muestra resultados representativos del análisis y demuestra que HER-3 se expresa en una variedad de cánceres humanos.

Ejemplo 3: Inmunización y valoración

La proteína de ECD de HER-3, que se preparaba como se describe en el Ejemplo 1, y células C32 (melanoma humano; ATCC N° CRL-1585) se usaron como un antígeno. Se desarrollaron anticuerpos monoclonales contra HER-3 al inmunizar secuencialmente ratones XenoMouse® (cepas XenoMouse®: XMG1 y XMG4, Abgenix, Inc. Fremont, CA). Los animales XenoMouse® se inmunizaron a través de la vía de la almohadilla para todas las inyecciones. El volumen total de cada inyección era 50 µl por ratón, 25 µl por almohadilla.

Para la Serie N° 1 (10 ratones XMG1), la inmunización inicial era con 10 µg de proteína de ECD de HER-3 mezclada 1:1 (v/v) con TITERMAX GOLD® (Sigma, Oakville, ON) por ratón. Las cinco inyecciones de recuerdo posteriores se realizaron con 10 µg de proteína de ECD de HER-3 mezclada 1:1 (v/v) con 100 µg de gel de alumbre (Sigma, Oakville, ON) en D-PBS libre de pirógenos. La sexta inyección de recuerdo consistía en 10 µg de proteína de ECD de HER-3 mezclada 1:1 (v/v) con TITERMAX GOLD®. La séptima inyección consistía en 10 µg de proteína de ECD de HER-3 mezclada 1:1 v/v con 100 µg de gel de alumbre. Una inyección de recuerdo final se realizó con 10 µg de proteína de ECD de HER-3 en DPBS libre de pirógenos, sin adyuvante. Los ratones XenoMouse® se inmunizaron los días 0, 4, 7, 11, 15, 20, 24 y 29 para este protocolo y las fusiones se realizaron el día 33. Los dos sangrados se realizaron a través del procedimiento de sangrado retroorbital el día 13 después de la cuarta inyección de recuerdo, el día 19 después de la sexta inyección de recuerdo. No había serie n° 2.

Para la Serie n° 3 (10 ratones XMG1) y la Serie n° 4 (10 ratones XMG4), la primera inyección era con 10^7 células C32 en PBS de Dulbecco (DPBS) libre de pirógenos mezclada 1:1 (v/v) con TITERMAX GOLD® por ratón. Las cuatro inyecciones de recuerdo siguientes eran con 10^7 células C32 en DPBS libre de pirógenos, mezclada con 25 µg de Adju-Phos y 10 µg de CpG por ratón. La sexta inyección de recuerdo era con 10^7 células C32 en DPBS libre de pirógenos, mezcladas 1:1 (v/v) con TITERMAX GOLD® por ratón. La séptima, octava y novena inyecciones de recuerdo eran con 10^7 células C32 en DPBS libre de pirógenos, mezclada con 25 µg de Adju-Phos y 10 µg CpG por ratón. De la décima a la decimocuarta inyecciones de recuerdo eran 5 µg de proteína de ECD de HER-3 en DPBS libre de pirógenos, mezclada con 25 µg de Adju-Phos y 10 µg de CpG por ratón. Una inyección de recuerdo final consistía en 5 µg de proteína de ECD de HER-3 en DPBS libre de pirógenos, sin adyuvante. Tanto en la Serie n° 3 como en la n° 4, los ratones XenoMouse® se inmunizaron los días 0, 3, 7, 11, 14, 17, 21, 24, 28, 33, 35, 38, 42 y 45

para este protocolo y las fusiones se realizaron el día 49. Los tres sangrados se realizaron a través del procedimiento de sangrado retroorbital en día 12 después de la cuarta inyección de recuerdo, el día 19 después de la sexta inyección de recuerdo y el día 40 después de la duodécima inyección de recuerdo.

Selección de animales para la recogida mediante valoración

- 5 Para la Serie nº 1, los títulos de anticuerpo anti-HER-3 en el suero de ratones XenoMouse® inmunizados se determinaron mediante ELISA frente a proteína de ECD de HER-3. El título específico de cada animal XenoMouse® se determinó a partir de la densidad óptica a 650 nm y se muestra en la Tabla 1 posteriormente. El valor del título es la recíproca de la dilución mayor de suero con una lectura de OD dos veces la del fondo. Por lo tanto, cuanto mayor sea el número, mayor será la respuesta inmunitaria humoral a ECD de HER-3.

10 TABLA 1

Serie Nº 1, XGM1

ID Ratón	Después de 4 iny.	Después de 6 iny.
P3421	8.000	11.000
P3422	850	2.600
P3423	2.700	5.200
P3424	3.200	9.100
P3425	5.400	2.500
P3426	700	1.500
P3427	5.800	7.000
P3428	3.900	4.300
P3429	2.200	2.500
P34210	600	850
NC	250	175
PC	377.000	311.000
NC	mAb IL-8, D39.2.1	
PC	xHER-3-2D1D12	

- 15 Para la serie Nº 3 y Nº 4, los títulos de anticuerpo anti-HER-3 en el suero de ratones XenoMouse® inmunizados se determinaron mediante FACS usando células Rat1/HER-3 (línea celular positiva a antígeno) y células Rat1/pLSXN (línea celular negativa a antígeno). Los datos se presentan como la intensidad de fluorescencia media geométrica (Media Geo) de la tinción de células anti-HER-3 mediante diluciones en serie de muestras de suero.

20 TABLA 2

Serie Nº 3, XMG1					
ID Ratón	Dilución de la muestra	Después de 6 iny.		Después de 12 iny.	
		Media Geo células pos.	Media Geo células neg.	Media Geo células pos.	Media Geo células neg.
Q832-1	1:50	9	10	11	10
	1:250	6	9	6	6
	1:1250	6	7	4	4
Q832-2	1:50	8	10	29	42
	1:250	7	8	11	11
	1:1250	5	6	6	5
Q832-3	1:50	7	12	11	9
	1:250	5	7	5	5

Serie N° 3, XMG1					
ID Ratón	Dilución de la muestra	Después de 6 iny.		Después de 12 iny.	
		Media Geo células pos.	Media Geo células neg.	Media Geo células pos.	Media Geo células neg.
	1:1250	5	5	4	4
Q832-4	1:50	6	10	9	9
	1:250	6	6	5	5
	1:1250	5	5	4	4
Q832-5	1:50	11	11	17	13
	1:250	10	9	7	6
	1:1250	6	8	5	4
Q832-6	1:50	7	11	15	14
	1:250	7	7	7	6
	1:1250	5	6	6	4
Q832-7	1:50	8	11	7	15
	1:250	6	7	5	5
	1:1250	5	5	4	4
Q832-8	1:50	7	8	11	20
	1:250	6	6	7	8
	1:1250	5	5	5	4
Q832-9	1:50	7	12	15	16
	1:250	6	8	6	5
	1:1250	6	6	4	4
Q832-10	1:50	8	13	34	38
	1:250	6	8	9	8
	1:1250	6	6	5	4

TABLA 3

Serie N° 4, XMG4					
ID Ratón	Dilución de la muestra	Después de 6 iny.		Después de 12 iny.	
		Media Geo células pos.	Media Geo células neg.	Media Geo células pos.	Media Geo células neg.
Q856-1	1:50	4	6	91	44
	1:250	4	5	32	18
	1:1250	4	4	19	10
Q856-2	1:50	4	8	148	54
	1:250	4	5	89	23
	1:1250	4	4	42	9
Q856-3	1:50	4	5	72	14
	1:250	4	4	28	6
	1:1250	4	4	18	4
Q856-4	1:50	4	5	11	49
	1:250	4	5	10	17
	1:1250	4	4	8	7

Serie Nº 4, XMG4					
ID Ratón	Dilución de la muestra	Después de 6 iny.		Después de 12 iny.	
		Media Geo células pos.	Media Geo células neg.	Media Geo células pos.	Media Geo células neg.
Q856-5	1:50	4	4	74	20
	1:250	4	4	30	14
	1:1250	4	4	16	6
Q856-6	1:50	4	5	86	21
	1:250	4	4	32	10
	1:1250	4	4	16	5
Q856-7	1:50	5	6	74	32
	1:250	4	5	32	14
	1:1250	4	4	16	6
Q856-8	1:50	4	5	106	14
	1:250	4	4	45	6
	1:1250	4	4	22	4
Q856-9	1:50	5	6	53	22
	1:250	4	4	17	11
	1:1250	4	4	11	5
Q856-10	1:50	4	5	72	53
	1:250	4	4	26	17
	1:1250	4	4	15	7

Ejemplo 4: Recuperación de linfocitos, aislamientos de células B, fusiones y generación de hibridomas

Se sacrificaron ratones inmunizados y se recogieron y se reunieron los nódulos linfáticos de cada serie. Las células linfoides se disociaron al triturar en DMEM para liberar las células de los tejidos, y las células se suspendieron en DMEM. Las células se contaron y se añadieron a la pella celular 0,9 ml de DMEM por 100 millones de linfocitos para resuspender las células suavemente pero completamente. Usando 100 µl de cuentas magnéticas CD90+ por 100 millones de células, las células se etiquetaron al incubar las células con las cuentas magnéticas a 4°C durante 15 min. La suspensión de células etiquetadas magnéticamente que contenía hasta 10^8 células positivas (o hasta 2×10^9 células totales) se cargó en una columna LS+ y la columna se lavó con DMEM. El efluente total se recogió como la fracción negativa a CD90 (se esperaba que la mayoría de estas células fueran células B).

La fusión se realizó al mezclar células B enriquecidas lavadas de lo anterior y células P3X63Ag8.653 de mieloma no secretor adquiridas de ATCC (Nº Cat. CRL 1580) (Kearney y cols, J. Immunol. 123, 1979, 1548-1550) en una relación de 1:1. La mezcla de células se aglomeró suavemente mediante centrifugación a 800 g. Después de la retirada completa del sobrenadante, las células se trataron con de 2 a 4 ml de solución de pronasa (CalBiochem, Nº Cat. 53702; 0,5 mg/ml en PBS) durante no más de 2 min. A continuación, se añadieron de 3 a 5 ml de FBS para detener la actividad enzimática y la suspensión se ajustó hasta 40 ml de volumen total usando solución de electrofusión celular, ECFS (sacarosa 0,3 M, Sigma, Nº Cat. S7903, acetato magnésico 0,1 mM, Sigma, Nº Cat. M2545, acetato cálcico 0,1 mM, Sigma, Nº Cat. C4705). El sobrenadante se retiró después de la centrifugación y las células se resuspendieron en 40 ml de ECFS. Esta etapa de lavado se repitió y las células se resuspendieron de nuevo en ECFS hasta una concentración de 2×10^6 células/ml.

La electrofusión celular se realizó usando un generador de fusión, modelo ECM2001, Genetronic, Inc., San Diego, CA. El tamaño de la cámara de fusión era 2,0 ml, usando los siguientes ajustes del instrumento: Condición de alineamiento: voltaje: 50 V, tiempo: 50 s; rotura de la membrana a: voltaje: 3000 V, tiempo: 30 µs; tiempo de reposo después de la fusión: 3 s.

Después de la ECF, las suspensiones celulares se retiraron cuidadosamente de la cámara de fusión bajo condiciones estériles y se transfirieron a un tubo estéril que contenía el mismo volumen de medio de cultivo de hibridomas (DMEM (JRH Biosciences), FBS al 15% (Hyclone), complementado con L-glutamina, pen/estrep, OPI (oxaloacetato, piruvato, insulina bovina) (todos de Sigma) e IL-6 (Boehringer Mannheim). Las células se incubaron

durante de 15 a 30 min a 37°C y a continuación se centrifugaron a 400 g durante cinco min. Las células se resuspendieron suavemente en un pequeño volumen de medio de selección de hibridomas (medio de cultivo de hibridomas complementado con 0,5 x HA (Sigma, N° Cat. A9666)) y el volumen se ajustó apropiadamente con más medio de selección de hibridomas, basado en una siembra final de 5×10^5 células B totales por placa de 96 pocillos y 200 µl por pocillo. Las células se mezclaron suavemente y se pipetearon en placas de 96 pocillos y se dejaron crecer. El día 7 o 10, la mitad del medio se retiró y las células se realimentaron con medio de selección de hibridomas.

Ejemplo 5: Selección de posibles anticuerpos mediante ELISA

Después de 14 días de cultivo, un cribado primario de sobrenadantes de hibridoma de la serie N° 1 (los ratones de la serie uno se dividieron arbitrariamente en la fusión N° 1 y N° 2) con respecto a anticuerpos específicos para HER-3 se realizó mediante ELISA usando ECD de HER-3 etiquetado con his contracribando frente a una proteína etiquetada con his irrelevante mediante ELISA usando anti-hulgGFC-HRP de cabra (Caltag Inc., N° Cat. H10507, la concentración de uso era una dilución 1:2000) para detectar la unión de IgG humana a ECD de HER-3 inmovilizado sobre placas de ELISA. Los sobrenadantes de cultivo antiguos procedentes de los pocillos de crecimiento de células de hibridoma positivos basados en el cribado primario se retiraron y las células de hibridoma positivas a HER-3 se suspendieron con medio de cultivo de hibridomas reciente y se transfirieron a placas de 24 pocillos. Después de 2 días en cultivo, estos sobrenadantes estaban listos para un cribado de confirmación secundario. En el cribado de confirmación secundario para anticuerpos para IgGk completamente humanos específicos para HER-3, los positivos en el cribado primario se cribaron mediante ELISA con dos grupos de anticuerpos detective: anti-hulgGFC-HRP de cabra (Caltag Inc., N° Cat. H10507, la concentración de uso era 1:2000 de dilución) para la detección de la cadena gamma humana y anti-hlg kappa-HRP de cabra (Southern Biotechnology, N° Cat. 2060-05) para la detección de la cadena ligera kappa humana. Había 91 anticuerpos monoclonales específicos de IgG/kappa HER-3 completamente humanos que se generaban a partir de la serie N° 1.

Ejemplo 6: Selección de posibles anticuerpos mediante FMAT/FACS

Después de 14 días de cultivo, sobrenadantes de hibridoma procedentes de la serie N° 3 y N° 4 (fusión N° 3 y N° 4) se cribaron con respecto a anticuerpos monoclonales específicos para HER-3 mediante FMAT. En el cribado primario, sobrenadantes de hibridoma en una dilución final 1:10 se incubaron con células Rat1-Her3 que expresan HER-3 humano y 400 ng/ml de anticuerpo específico para Fc anti-IgG humana de F(ab)'2 conjugada a Cy5 (Jackson ImmunoResearch, N° Cat. 109-176-098) a temperatura ambiente durante 6 h. La unión de anticuerpos y complejo de anticuerpos de detección a las células se midió mediante FMAT (Applied Biosystems). La unión no específica de anticuerpos a las células se determinó mediante su unión a las células Rat1 parentales. Un total de 420 hibridomas que producen anticuerpos específicos para HER se seleccionó del cribado primario de la fusión N° 3. Los sobrenadantes procedentes de estos cultivos expandidos se probaron de nuevo usando el mismo protocolo de FMAT y se confirmó que 262 de ellos se unían a células que expresan HER-3 específicamente. Un total de 193 hibridomas que producen anticuerpo específicos para HER-3 se seleccionó del cribado primario de la fusión N° 4. Los sobrenadantes procedentes de estos cultivos expandidos se probaron mediante FACS y se confirmó que 138 de ellos se unían a células que expresan HER-3 específicamente. En el ensayo de confirmación por FACS, células Rat1-Xher3 y células Rat1 parentales (como control negativo) se incubaron con sobrenadantes de hibridoma con una dilución 1:2 durante 1 h a 40°C en PBS que contenía 2% de FBS. Después del lavado con PBS, la unión de los anticuerpos a las células se detectó mediante 2,5 µg/ml de anticuerpo específico para Fc anti-IgG humana de F(ab)'2 conjugada a Cy5 (JIRN° 109-176-098) y 5 µg/ml de anticuerpo específico de anti-kappa humana de F(ab)'2 de cabra conjugada a PE (SBN° 2063-09). Después de retirar los anticuerpos no unidos al lavar con PBS, las células se fijaron mediante cytofix (BDN° 51-2090KZ) con una dilución 1:4 y se analizaron mediante FACSCalibur.

Ejemplo 7: Selección de hibridomas para clonación

Anticuerpos de las series 1 y 2 se seleccionaron para la clonación de hibridomas basándose en la especificidad para HER-3 sobre HER1 (EGFR), HER-2 y HER-4 en ELISA usando dominios extracelulares recombinantes purificados disponibles de, por ejemplo, R&D Biosystems, y análisis basado en FACS de líneas celulares tumorales humanas que expresan diferentes miembros de la familia de HER, y un incremento de > 5 veces en la intensidad de fluorescencia media en la tinción con FACS de células positivas a HER-3 sobre un fondo. Basándose en estos criterios, se seleccionó un total de 23 líneas de hibridoma con respecto a la clonación mediante siembra celular con dilución limitativa.

Anticuerpos de las series 3 y 4 se seleccionaron con respecto a la clonación de hibridomas basándose en la especificidad para HER-3 sobre HER-1 (EGFR), HER-2 y HER-4 más otros tres criterios. El primer criterio era un cribado por ELISA con respecto a anticuerpos con epítomos contenidos dentro del dominio L2 de HER-3 (véase el Ejemplo "Análisis estructural de anticuerpos anti-HER-3").

El segundo criterio era la neutralización de la unión de heregulina-alfa biotinilada a células que expresan HER-3 en un ensayo basado en FACS. Las células SKBR-3 se recogieron, se lavaron en medio de cultivo, se aglomeraron a través de centrifugación y se resuspendieron en medio de cultivo. Las células resuspendidas se dividieron en partes alícuotas en placas de 96 pocillos. Las placas se centrifugaron para aglomerar las células. Se añadieron anticuerpos de prueba en sobrenadantes de hibridoma agotados en 25 µl/pocillo y se incubaron durante 1 h sobre hielo para permitir la unión del anticuerpo. Se añadieron 50 µl de una solución de heregulina-alfa 10 nM (R&D Biosystems, Minneapolis, MN) a cada pocillo para una concentración final de 5 nM y se incubaron sobre hielo durante 1,5 h. Las células se lavaron en 150 µl de PBS, se aglomeraron mediante centrifugación y el sobrenadante se retiró. Las células se resuspendieron en 50 µl de anticuerpo policlonal anti-HRG-alfa de cabra en 10 µg/ml y se incubaron durante 45 min sobre hielo. Las células se lavaron en 200 µl de PBS, se aglomeraron mediante centrifugación y el sobrenadante se retiró. Se añadieron 50 µl de una solución de anticuerpo policlonal contra inmunoglobulinas de cabra etiquetado con Cy5 de conejo en 5 µg/ml más 7AAD en 10 µg/ml y se incubaron sobre hielo durante 15 min. Las células se lavaron en 200 µl de PBS, se aglomeraron mediante centrifugación y el sobrenadante se retiró. Las células se resuspendieron en 100 µl de tampón de FACS y se leyeron en el FACS. Los anticuerpos para HER-3 de prueba que reducían la unión de heregulina-alfa eran los que tenían la menor actividad fluorescente. Como controles positivos, se usaron diluciones en serie 1:5 desde 10.000 ng/ml hasta 16 ng/ml de un mAb para HER-3 de ratón (105.5) o el mAb para HER-3 de IgG1 humana, U1-49. Los controles negativos eran heregulina-alfa sola, células solas, anticuerpo policlonal anti-heregulina-alfa de cabra solo y anticuerpo policlonal contra inmunoglobulinas de cabra etiquetado con Cy5 de conejo solo.

El tercer criterio era la clasificación relativa con respecto a la afinidad y/o la intensidad de fluorescencia media relativa superior en FACS usando líneas celulares que expresan HER-3. La clasificación relativa con respecto a la afinidad se realizó al normalizar concentraciones de anticuerpo específico para HER-3 y presentan frente a los datos de ELISA de antígenos limitativo como sigue.

Normalización de concentraciones de anticuerpo específico para antígeno usando ELISA con alto contenido de antígeno

Usando un método de ELISA, los sobrenadantes para la concentración de anticuerpo específico de antígeno se normalizaron. Usando dos anticuerpos anti-IgG1 humana de HER-3 de la serie 1 de concentración conocida valorados en paralelo, se generó una curva estándar y la cantidad de anticuerpo específico de antígeno en los sobrenadantes de hibridoma de prueba procedentes de las series 3 y 4 se compararon con el estándar. DE este modo, se estimó la concentración de anticuerpo para IgG de HER3 humana en cada cultivo de hibridoma.

Se elaboraron placas de neutravidina al revestir neutravidina en 8 µg/ml en 1XPBS/azida sódica al 0,05% sobre placas de unión a medio Costar 3368 en 50 µl/pocillo con incubación durante la noche a 4°C. Al día siguiente, las placas se bloquearon con 1XPBS/leche desnatada al 1%. ECD de HER-3 etiquetado con his fotobiotinilado en 500 ng/ml en 1XPBS/leche desnatada al 1% se unió a las placas de neutravidina al incubarse durante 1 hora a temperatura ambiente. El sobrenadante de hibridoma, diluido en serie 1:2,5 desde una dilución de partida de 1:31 hasta una dilución final de 1:7568 en 1XPBS/leche desnatada al 1%/azida al 0,05%, se añadió en 50 µl/pocillo, y a continuación se incubó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se usaron diluciones en serie para asegurar la obtención de lecturas de OD para cada valor desconocidos en el intervalo lineal del ensayo. Posteriormente, un anticuerpo de detección secundario, HRP anti Fc de IgG humana de cabra en 400 ng/ml en 1XPBS/leche desnatada al 1% se añadió en 50 µl/pocillo. Después de 1 hora a temperatura ambiente, las placas se lavaron de nuevo 5 veces con agua y se añadieron a cada pocillo 50 µl de sustrato TMB de un componente. La reacción se detuvo después de 30 minutos mediante la adición de 50 µl de ácido clorhídrico 1 M a cada pocillo y las placas se leyeron a una longitud de onda de 450 nm. Se generó una curva estándar a partir de los dos mAb para HER-3 de IgG1 procedentes de la serie 1, diluidos en serie 1:2 desde 1000 ng/ml hasta 0,06 ng/ml y se ensayaron en un ELISA usando el protocolo anterior. Para cada valor desconocido, se usaron lecturas de OD en el intervalo lineal del ensayo para estimar la concentración de IgG de HER-3 humana en cada muestra.

El análisis de antígenos limitado es un método que clasifica por afinidad los anticuerpos específicos para antígeno en sobrenadantes de cultivo de células B con relación a otros anticuerpos específicos de antígeno. En presencia de un revestimiento muy bajo de antígeno, solo los anticuerpos de afinidad más alta serían capaces de unirse a cualquier nivel detectable en el equilibrio. (Véase, p. ej., la Publicación PCT WO/03048730A2 titulada "IDENTIFICATION OF HIGH AFFINITY MOLECULES BY LIMITED DILUTION SCREENING" publicada el 12 de junio de 2003). En este caso, dos mAb procedentes de la serie 1, ambos de concentración conocida y KD conocida, se usaron como puntos de referencia en el ensayo.

Se elaboraron placas de neutravidina al revestir neutravidina en 8 µg/ml en 1XPBS/azida sódica al 0,05% sobre placas de unión a medio Costar 3368 en 50 µl/pocillo con incubación durante la noche a 4°C. Al día siguiente, las placas se bloquearon con 1XPBS/leche desnatada al 1%. ECD de HER-3 etiquetado con his biotinilado se unió a placas de neutravidina de 96 pocillos en concentraciones: 125, 62,5, 31,2, 15,6 y 7,8 ng/ml en 1XPBS/leche desnatada al 1% durante 1 hora a temperatura ambiente. Cada placa se lavó 5 veces con agua. Sobrenadantes de hibridoma diluidos 1:31 en 1XPBS/leche desnatada al 1%/azida al 0,05% se añadieron en 50 µl/pocillo. Después de

20 horas de incubación a temperatura ambiente en un agitador, las placas se lavaron de nuevo 5 veces con dH_2O . Posteriormente, un anticuerpo de detección secundario, HRP (peroxidasa de rábano picante) anti Fc de IgG humana de cabra en 400 ng/ml en 1XPBS/leche desnatada al 1% se añadió en 50 μl /pocillo. Después de 1 hora a temperatura ambiente, las placas se lavaron de nuevo 5 veces con dH_2O y se añadieron a cada pocillo 50 μl de sustrato TMB de un componente. La reacción se detuvo después de 30 minutos mediante la adición de 50 μl de ácido clorhídrico 1 M a cada pocillo y las placas se leyeron a una longitud de onda de 450 nm. Las lecturas de OD de una concentración de antígeno que daba valores de OD en el intervalo lineal se usaron para el análisis de datos.

Representar los datos de antígeno altos, que estiman comparativamente la concentración de anticuerpo específico (véase anteriormente para los detalles), frente a la OD de antígeno limitada ilustra los anticuerpos de afinidad relativamente superior, p. ej., los que unidos tenían una OD superior en el ensayo con antígeno limitado mientras que tenían cantidades inferiores de anticuerpo para HER-3 de IgG en el sobrenadante.

Los hibridomas de las series 3 y 4 para los 33 anticuerpos que se comportan mejor en estos grupos de ensayo se adelantaron para la clonación mediante siembra de hibridomas con dilución limitativa.

Alternativamente, el análisis por FACS de la expresión de HER-3 de células of Ratl/pLXSN y Ratl/HER-3 mostraba resultados similares (sin reactividad cruzada con epítomos de rata endógenos) (Fig. 2).

Con detalle, se recogieron 1×10^5 células con EDTA 10 mM en PBS, se lavaron una vez con tampón de FACS (PBS, FCS al 3%, azida al 0,4%) y se sembraron en una placa de fondo redondo de 96 pocillos. Las células se centrifugaron durante 3 min a 1000 rpm para retirar el sobrenadante y a continuación se resuspendieron con los anticuerpos de la familia HER específicos (3 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Las suspensiones celulares se incubaron sobre hielo durante 45 min, se lavaron dos veces con tampón de FACS y se resuspendieron con anticuerpo secundario (100 μl /pocillo) anti-PE humana de burro (Jackson ImmunoResearch, PA) diluido 1:50 en tampón de FACS. Las suspensiones celulares se incubaron sobre hielo y en la oscuridad durante 30 min, se lavaron dos veces con tampón de FACS y se analizaron (FACS, Beckman Coulter).

Ejemplo 8: Análisis estructural de anticuerpos anti-HER-3

En el siguiente análisis, se proporciona información estructural relativa a anticuerpos preparados según la presente divulgación. A fin de analizar estructuras de anticuerpos, genes que codifican los fragmentos de la cadena pesada y ligera se amplificaron fuera del hibridoma particular. La secuenciación se efectuó como sigue:

Los transcritos de VH y VL se amplificaron de clones de hibridoma individuales en una placa de 96 pocillos usando la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Se aisló ARNm de poli(A)+ de aproximadamente 2×10^5 células de hibridoma usando un estuche Fast-Track (Invitrogen). Se pusieron en marcha cuatro reacciones de PCR para cada hibridoma: dos para la cadena ligera (κ), y dos para la cadena pesada γ . Se usó el estuche de PCR a temperatura ambiente QIAGEN OneStep para la amplificación (Qiagen, N° Catálogo 210212). En las reacciones de PCR a temperatura ambiente acopladas, se sintetizaron ADNc con una combinación de enzimas a temperatura ambiente (Omniscript y Sensiscript) usando el cebador de secuencia antisentido correspondiente a C- κ , o a un consenso de las regiones CH1 de C y genes. La transcripción inversa se realizó a 50°C durante 1 h seguida por amplificación por PCR del ADNc mediante ADN polimerasa HotStarTaq para una alta especificidad y sensibilidad. Cada reacción de PCR usaba una mezcla de cebadores de sentido 5'; las secuencias de los cebadores se basaban en las secuencias líder de VH y VK disponibles en el ciber sitio de Vbase (<http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>).

Las reacciones de PCR se llevaron a cabo a 94°C durante 15 min, comienzo en caliente inicial seguido por 40 ciclos de 94°C durante 30 s (desnaturalización), 60°C durante 30 s (renaturalización) y 72°C durante 1 min (elongación).

Los productos de PCR se purificaron y se sometieron a secuenciación directamente usando cebadores de PCR directos e inversos usando el ABI PRISM BigDye terminator cycle sequencing ready reaction Kit (Perkin Elmer). Ambas hebras se sometieron a secuenciación usando estuches de secuenciación con terminador de colorante Prism y una máquina de secuenciación ABI 377.

Análisis de secuencias

Los análisis de las secuencias de ADNc de cadena pesada V y kappa V humanas de los anticuerpos para HER3 se efectuaron al alinear las secuencias de HER-3 con secuencias de cadena pesada V y kappa V de la línea germinal humana usando el software de diseño propio Abgenix (5AS). El software identificó la utilización del gen V, el gen D y el gen J así como inserciones nucleotídicas en las uniones de recombinación y mutaciones somáticas. También se generaron secuencias de aminoácidos informáticamente para identificar mutaciones somáticas. Se podrían obtener resultados similares con un software de análisis de secuencias disponible comercialmente e información

disponible públicamente sobre la secuencia de los genes V, D y J humanos, p. ej., Vbase (<http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>).

Clonación molecular del mAb U1-59

- 5 Se extrajo ARN total del pocillo de cultivo tisular que contenía múltiples linajes de hibridomas, incluyendo el linaje de hibridoma que secreta el anticuerpo U1-59. Una región variable de la cadena pesada se amplificó usando cebadores específicos de la familia líderes 5', con cebador 3'-C-gamma. Una banda principal se amplificó usando un cebador VH4, sin que fueran visibles otras bandas. El fragmento VH4-34 gamma se clonó en el vector de expresión pCDNA en el marco con un gen de la región constante de gamma 1 humana.
- 10 Una región variable de la cadena pesada de IgM se amplificó usando cebadores específicos de la familia VH 5' con el cebador de la región constante mu 3'. Una banda principal se amplificó usando el cebador VH2, sin que fueran visibles otras bandas. El fragmento VH2-5 se clonó en el vector de expresión pCDNA en el marco con un gen de la región constante mu humano. Las cadenas kappa V se amplificaron y se sometieron a secuenciación. Se identificaron cuatro productos de RT-PCR de la cadena kappa. Los productos se sometieron a secuenciación y después del análisis de secuencias a través de traducción informática, solo tres de ellos tenían marcos de lectura abierta. Estas tres cadenas kappa funcionales se clonaron fuera del hibridoma U1-59 oligoclonal bien identificado basándose en la utilización del gen V kappa como (1) VK1 A3-JK2, (2) VK1 A20-JK3 y (3) B3-JK1. Todas las V-kappa se clonaron en el vector de expresión pCDNA en el marco con el gen de la región constante de la cadena ligera kappa humana.
- 20 Transfecciones:

- 25 Cada cadena pesada se transfectó con cada una de las cadenas kappa en transfecciones transitorias para un total de 6 pared de cadena pesada/cadena ligera kappa. La transfección de la cadena gamma con la cadena kappa A20 daba escasa expresión de anticuerpo, mientras que no se secretaba o detectaba anticuerpo cuando la cadena kappa A20 se cotransfectaba con la cadena mu. Un total de tres IgG sups y dos IgM sups estaba disponible para la unión a HER-3.

Cadena	VH	D	J	Constante	ORF
Pesada	VH4-34	D1-20	JH2	Gamma	sí
Pesada	VH2-5	D6-6	JH4b	Mu	sí
Ligera	A3		JK2	Kappa	sí
Ligera	A20		JK3	Kappa	sí
Ligera	B3		JK1	Kappa	sí
Ligera	A27		JK3	Kappa	NO

- 30 La actividad de unión a líneas celulares HER-3+ se detectó en FACS con el mAb de IgG1 que consistía en la cadena VH4-34 y la B3 kappa. Ninguna de las otras combinaciones VH/Vk daban señal de fluorescencia por encima del fondo en FACS usando líneas celulares HER-3+.

Competición de unión de los anticuerpos anti-HER-3

- 35 Se realizó una compartimentación de anticuerpos competitiva múltiple según se publica en Jia y cols. J Immunol Methods. 288, 91-98 (2004) para determinar aglomerados de anticuerpos para HER-3 que competían con respecto a la unión a HER-3. Los anticuerpos para HER-3 probados de la serie 1 se aglomeraban en 5 compartimentos basándose en la competición con respecto a la unión.

Compartimento Nº 1	Compartimento Nº 2	Compartimento Nº 3	Compartimento Nº 4	Compartimento Nº 5
U 1-42	U1-48	U1-52	U1-38	U1-45
U 1-44	U1-50		U1-39	U1-40
U1-62	U1-51			U1-41
U1-46				U1-43
U1-47	U1-49			U1-61

Compartimento Nº 1	Compartimento Nº 2	Compartimento Nº 3	Compartimento Nº 4	Compartimento Nº 5
U1-58				U1-53
				U1-55

Caracterización epitópica de anticuerpos anti-HER-3

Los epítomos de anticuerpos anti-HER-3 humanos descritos en la presente se caracterizaron. En primer lugar, un análisis de transferencia de gota de la proteína de ECD purificada etiquetada con HER-3-His desnaturalizada reducida mostraba ausencia de unión mediante los anticuerpos anti-HER-3 probados (U1-59, U1-61, U1-41, U1-46, U1-53, U1-43, U1-44, U1-47, U1-52, U1-40, U1-49)) demostrando que todos tenían epítomos sensibles a la reducción de enlaces disulfuro, sugiriendo que todos tenían epítomos discontinuos. Posteriormente, los anticuerpos se cartografiaron a dominios definidos en la molécula de HER-3 al manipular diversas moléculas químicas de HER-3 de ser humano-rata, basándose en la división del dominio extracelular de HER-3 en cuatro dominios:

- 1) L1 (D1): el dominio secundario de unión a ligando,
- 2) S1 (D2): el primer dominio rico en cisteína,
- 3) L2 (D3): el principal dominio de unión a ligando, y
- 4) S2 (D4): el dominio secundario rico en cisteína.

El dominio extracelular (ECD) de ADNc de HER-3 humano se amplificó a partir de células RAT1-HER-3. Los ADNc de HER-3 de rata se amplificaron mediante RT-PCR a partir de ARN de hígado de rata y se confirmaron mediante secuenciación. Los ADNc que expresan el ECD de Her3 humano y de rata se clonaron en vectores de expresión de mamífero como proteínas de fusión V5-His. Los dominios procedentes del ECD de HER-3 humano se intercambiaron en el andamiaje proporcionado por el ECD de HER-3 de rata al usar los sitios de restricción internos MfeI, BstXI y DraIII. Por este medio, diversas proteínas de fusión de ECD de HER-3 HIS de rata/ser humano químicas (aminoácidos 1-160, 161-358, 359-575, 1-358, 359-604) se construyeron y se expresaron a través de transfección transitoria de células HEK 293T. La expresión de las construcciones se confirmó usando un anticuerpo policlonal de rata contra HER-3 humano. Los anticuerpos monoclonales humanos se probaron en ELISA con respecto a la unión a los ECD químicos secretados.

Dos de los anticuerpos humanos, incluyendo el anticuerpo U1-59, reaccionaban cruzadamente con HER-3 de rata. Para asignar dominios de unión, estos mAb se probaron contra una forma truncada de HER-3 que consistía en proteína etiquetada con L1-S1-V5his purificada del sobrenadante de células HEK 293T transfectadas con un ADN plasmídico que codifica la expresión de los dominios extracelulares L1-S1 de HER3. El mAb U1-59 se une a la proteína de L1-S1 en ELISA, implicando que su epítipo está en L1-S1. El mAb 2.5.1 no se unía a la proteína de L1-S1, implicando que su epítipo está en L2-S2. Se efectuó una cartografía adicional del anticuerpo U1-59 usando espectroscopía de masas de tiempo de vuelo SELDI con digestos proteolíticos sobre chip de complejos de mAb-ECD de HER-3.

Cartografía de epítomos de U1-59 usando SELDI

La cartografía adicional del anticuerpo U1-59 se efectuó usando una espectroscopía de tiempo de vuelo SELDI con digestos proteolíticos sobre chip de complejos de mAb-ECD de HER-3. La proteína A se unía covalentemente a una micromatriz de proteína PS20 y se usó para capturar el mAb U1-59. A continuación, el complejo del chip de proteína PS20 y el anticuerpo monoclonal se incubó con antígeno purificado para HER-3-His. Posteriormente, el complejo anticuerpo-antígeno se digirió con una alta concentración de Asp-N. El chip se lavó, dando como resultado una retención solamente del péptido de HER-3 unido al anticuerpo sobre el chip. El epítipo se determinó mediante SELDI y se identificó por la masa del fragmento. El fragmento de 6814 D identificado corresponde a dos posibles péptidos esperados generados a partir de un digesto parcial del ECD de HER-3-his. Ambos péptidos solapados se cartografiaban al dominio S1. Al acoplar los resultados de SELDI con la unión a una construcción con eliminación de HER-3, el epítipo se cartografió a los residuos 251 a 325.

La localización de los dominios de unión en la parte extracelular de HER-3 que son reconocidos por los mAb anti-HER-3 humanos descritos en la presente se resume en la Tabla 4. Los resultados de la cartografía de los dominios epitópicos eran coherentes con los resultados de compartimentos de competición de unión a anticuerpos, con anticuerpos que competían cruzadamente entre sí con respecto a la unión a HER-3 que también se cartografiaban hasta los mismos dominios en HER-3 (Fig. 3).

TABLA 4

Un resumen del dominio de unión de mAb basado en los resultados del ensayo ELISA					
mAb	XR de rata	Dominio de unión	mAb	XR de rata	Dominio de unión
U 1-59	Sí	S1	U1-2	No	L2
U1-61	No	L2	U1-7	No	L2
U1-41	No	L2	U1-9	No	L2
U1-46	No	S1	U1-10	No	L2
U1-53	No	L2	U1-12	No	L2
U1-43	No	L2	U1-13	No	L2
U 1-44	No	S1	U1-14	No	L2
U1-47	No	S1	U1-15	No	L2
U 1-52	Sí	L2S2	U1-19	No	L2
U1-40	No	L2	U1-20	No	L2
U1-49	No	L1	U1-21	No	L2
U1-21	No	L2	U1-28	No	L2
U1-22	No	L2	(U1-31)	No	L2
U1-23	No	L2	U1-32	No	L2
U 1-24	No	L2	(U1-35)	No	L2
U1-25	No	L2	U1-36	No	L2
U1-26	No	L2	(U1-37)	No	L2
U1-27	No	L2			
XR = reactivo cruzadamente					

Ejemplo 9: Determinación de clases canónicas de anticuerpos

- 5 Chothia y cols. han descrito la estructura de los anticuerpos en lo relativo a "clases canónicas" para las regiones hipervariable de cada cadena de inmunoglobulina (J. Mol. Biol., 20 de agosto de 1987, 196(4):901-17). Las estructuras atómicas de los fragmentos Fab y VL de una variedad de inmunoglobulinas se analizaron para determinar la relación entre sus secuencias de aminoácidos y las estructuras tridimensionales de sus sitios de unión a antígeno. Chothia y cols. encontraron que había relativamente pocos residuos que, a través de su unión por
- 10 enlaces de hidrógeno con empaquetamiento o la capacidad para asumir conformaciones phi, psi u omega inusuales, fueran fundamentalmente responsables de las conformaciones de la cadena principal de las regiones hipervariables. Se encontró que estos residuos se presentaban en sitios dentro de las regiones hipervariables y en el armazón de lámina β conservado. Al examinar secuencias de inmunoglobulinas que tienen estructura desconocida, Chothia y cols. muestran que muchas inmunoglobulinas tienen regiones hipervariables que son similares en tamaño a una de
- 15 las estructuras conocidas y residuos idénticos adicionalmente contenidos en los sitios responsables de la conformación observada.

Su descubrimiento implicaba que estas regiones hipervariables tienen conformaciones cercanas a las de estructuras conocidas. Para cinco de las regiones hipervariables, el repertorio de conformaciones parecía estar limitado a un

20 número relativamente pequeño de clases estructurales discretas. Estas conformaciones de la cadena principal comúnmente presentes de las regiones hipervariables se denominaron "estructuras canónicas". Un trabajo adicional de Chothia y cols. (Nature, 21-28 de diciembre de 1989, 342(6252):877-83) y otros (Martin, y cols. J. Mol. Biol., 15 de noviembre de 1996, 263(5):800-15) confirmaban que hay un pequeño repertorio de conformaciones de la cadena principal para al menos cinco de las seis regiones hipervariables de los anticuerpos.

25 Las CDR de cada anticuerpo descrito anteriormente se analizaron para determinar su clase canónica. Como se sabe, las clases canónicas solo han sido asignadas para CDR1 y CDR2 de la cadena pesada del anticuerpo, junto con CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera del anticuerpo. Las tablas posteriores resumen los resultados del análisis. Los datos de las clases canónicas están en la forma de HCDR1-HCDR2-LCDR1-LCDR2-LCDR3, en donde "HCDR" se refiere a la CDR de la cadena pesada y "LCDR" se refiere a la CDR de la cadena ligera. Así, por

30 ejemplo, una clase canónica de 1-3-2-1-5 se refiere a un anticuerpo que tiene una HCDR1 que está dentro de la

clase canónica 1, una HCDR2 que está dentro de la clase canónica 3, una LCDR1 que está dentro de la clase canónica 2, una LCDR2 que está dentro de la clase canónica 1 y una LCDR3 que está dentro de la clase canónica 5.

- 5 Las asignaciones se hicieron a una clase canónica particular en la que había 70% o más de identidad de los aminoácidos en el anticuerpo con los aminoácidos definidos para cada clase canónica. Los aminoácidos definidos para cada anticuerpo se pueden encontrar, por ejemplo, en los artículos de Chothia y cols. mencionados anteriormente. La Tabla 5 y la Tabla 6 presentan los datos de las clases canónicas para cada uno de los anticuerpos para HER-3. Cuando hay menos de 70% de identidad, la asignación a la clase canónica está marcada con un asterisco ("*") para indicar que se realizaba la mejor estimación de la clase canónica apropiada, basándose en la longitud de cada CDR y la totalidad de los datos. Cuando no existía una clase canónica coincidente con la misma longitud de CDR, la asignación de la clase canónica se marca con una letra s y un número, tal como "s18", significando que la CDR es de tamaño 18. Cuando no existían datos de secuencia disponibles para una de las cadenas pesada y ligera, la clase canónica se marca con "Z".

TABLA 5

Anticuerpo (clasificado)	H1-H2-L1-L2-L3	Longitud de H3	Anticuerpo (clasificado)	H1-H2-L1-L2-L3	Longitud de H3
U1-38	3-1-4-1-1	9	U1-7	3-1-2-1-1	12
U1-39	1-1-4-1*-1	6	U1-9	3-1-2-1-1	12
U1-40	3-1-4-1-1	15	U1-10	3-1-2-1-1	12
U1-41	3-1-2-1-1	15	U1-12	3-1-2-1-1	12
U1-42	1-2-2-1-1	9	U1-13	3-1-4-1-1	7
U1-43	3-1-2-1-1	17	U1-14	3-1-2-1-1	12
U 1-44	1-2-2-1-1	9	U1-15	3-1-8-1-1	14
U1-45	1-2*-2-1-1	16	U1-19	3-1-Z-Z-Z	12
U1-46	3-s18-Z-Z-Z	17	U1-20	3-1-2-1-1	19
U1-47	3-s18-2-1-1	16	U1-21	3-1-2-1-1	12
U1-48	1-1-Z-Z-Z	16	U1-22	3-1-2-1-1	12
U1-49	1-3-4-1-1	17	U1-23	3-1-2-1-1	12
U1-50	3-1-2-1-1	17	U1-24	3-1-2-1-1	12
U1-51	1-1-3-1-1	19	U1-25	3-1-2-1-1	12
U1-52	3-1-8-1-1	15	U1-26	3-1-2-1-1	12
U1-53	1-3-2-1-1	10	U1-27	3-1-2-1-1	12
U1-55	3-1-4-1-1	15	U1-28	3-1-2-1-1	12
U1-57	3-1-4-1-1	15	U1-31	1-2-2-1-1	13
U1-58	1-3-2-1-1	12	U1-32	3-1-2-1-1	12
U1-59	1-1-3-1-1	9	U1-35	1-3-2-1-1	14
U1-61.1	3-1*-2-1-1	16	U1-36	3-1-2-1-1	12
U1-62	1-2-8-1-1	12	U1-37	1-2-Z-Z-Z	13
U1-2	3-1-2-1-1	12			

- 20 La Tabla 7 es un análisis del número de anticuerpos por clase. El número de anticuerpos que tienen la clase canónica particular indicada en la columna de la izquierda se muestra en la columna de la derecha. Los cuatro mAb que carecen de datos de secuencia de una cadena y que tienen así "Z" en la asignación canónica no se incluyen en este recuento.

- 25 La estructura más comúnmente observada es 3-1-2-1-1: Veintiuno de cuarenta y un mAb que tienen secuencias de cadenas tanto pesada como ligera tenían esta combinación.

TABLA 6

H1-H2-L1-L2-L3	Recuento
1-1-3-1-1	2
1-1-4-1*-1	1
1-2-2-1-1	4
1-2-8-1-1	1
1-3-2-1-1	3
1-3-4-1-1	1
3-1-2-1-1	21
3-1-4-1-1	5
3-1-8-1-1	2
3-s18-2-1-1	1

Ejemplo 10: Determinación de la afinidad de los anticuerpos

Se realizaron medidas de afinidad de anticuerpos anti-HER-3 descritos en la presente mediante análisis de Scatchard por FACS indirecta. Por lo tanto, 10^5 células de interés o células SK-Br 3 se recogieron con EDTA 10 mM en PBS, se lavaron una vez con tampón de FACS (PBS, FCS al 3%, azida al 0,4%) y se sembraron en una placa de fondo redondo de 96 pocillos. Las células se centrifugaron durante 3 min a 1000 rpm para retirar el sobrenadante y a continuación se resuspendieron con anticuerpo para α -HER-3 (3 μ g/ml) o con diluciones de anticuerpo (100 μ l/pocillo) partiendo de 20 μ g/ml de anticuerpo monoclonal humano en tampón de FACS, diluido en etapas de dilución 1:2. Las suspensiones celulares se incubaron sobre hielo durante 1 h, se lavaron dos veces con tampón de FACS y se resuspendieron con anticuerpo secundario (100 μ l/pocillo) anti-PE humana de burro (Jackson) diluido 1:50 en tampón de FACS. Las suspensiones celulares se incubaron sobre hielo y en la oscuridad durante 30 min, se lavaron dos veces con tampón de FACS y se analizaron (FACS, Beckman Coulter). Según el análisis de Scatchard por FACS, la media de fluorescencia se calculó para cada medida. La tinción de fondo (= sin el 1º anticuerpo) se sustrajo de cada media de fluorescencia. Se generó una gráfica de Scatchard con valor x = media de fluorescencia y el valor y = media de fluorescencia/concentración de mAb (nM). La KD se tomó como el valor absoluto de 1/m de la ecuación lineal. La Fig. 4 muestra un análisis cinético que usa el anticuerpo U1-59. En la tabla 8 siguiente, se proporcionan medidas de afinidad para ciertos anticuerpos seleccionados de este modo.

TABLA 7

clon	KD (nM)
U1-38	n.d.
U1-39	102
U1-40	6,7
U1-41	0,18
U1-42	n.d.
U1-43	0,57
U1-44	4
U1-52	16,8
U1-61	0,13
U1-62	20,4
U1-46	13,8
U1-47	9,38
U1-49	1
U1-50	39,3
U1-51	131,6
U1-53	0,082
U1-55.1	3,7

clon	KD (nM)
U1-58	6,4
U1-59	3,69
U 1-24	0,06
U1-7	0,02

Ejemplo 11: Los anticuerpos anti-HER-3 inducen la endocitosis del receptor HER-3

El HER-3 se ha identificado como un factor que puede influir en el inicio y el avance de enfermedades hiperproliferativas a través de servir como un importante "portero" de la señalización celular mediada por la familia HER. Así, si HER-3 es depurado eficazmente de la superficie celular/membrana por la internalización del receptor, la señalización celular y por lo tanto la transformación y/o el mantenimiento de células en una enfermedad maligna se puede disminuir o suprimir finalmente.

A fin de investigar si los anticuerpos anti-HER-3 descritos en la presente son capaces de inducir la endocitosis acelerada de HER-3, se comparará la cantidad relativa de moléculas de HER-3 sobre la superficie celular después de 0,5 y 4 h de incubación de las células con anticuerpos anti-HER-3 descritos en la presente. Se sembraron 3×10^5 células en medio de crecimiento normal en un plato de 24 pocillos y se dejó crecer durante la noche. Las células se preincubaron con 10 µg/ml de mAb anti-HER-3 en medio de crecimiento normal para los tiempos indicados a 37°C. Las células se separaron con EDTA 10 mM y se incubaron con 10 µg/ml de mAb anti-HER-3 en tampón de lavado (PBS, FCS al 3%, azida al 0,04%) durante 45 min a 4°C. Las células se lavaron dos veces con tampón, se incubaron con anticuerpo secundario anti-PE humana de burro (Jackson) diluido 1:100 durante 45 min a 4 °C, se lavaron dos veces con tampón de lavado y se analizaron mediante FACS (BeckmanCoulter, EXPO).

Los datos mostrados en la Fig. 5 demuestran que el tratamiento de células con anticuerpos anti-HER-3 conduce a la internalización del receptor. Los datos se muestran como % de internalización y se refieren a la reducción de la intensidad de fluorescencia media de muestras tratadas con anti-HER3 con relación a muestras tratadas con control.

Ejemplo 12: Inhibición de la unión de ligandos a células cancerosas humanas SKBr3 por anticuerpos anti-HER-3 humanos

Se realizaron experimentos de competición de radioligandos a fin de cuantificar la capacidad de los anticuerpos anti-HER-3 para inhibir la unión de ligandos a HER-3 en un ensayo basado en células. Por lo tanto, el ensayo de unión al receptor HER-3 se realizó con 4×10^5 células SK-BR-3 que se incubaban con concentraciones variables de anticuerpos durante 30 min sobre hielo. Se añadieron [125 I]-α-HRG/[125 I]-β-HRG 1,25 nM a cada pocillo y la incubación se continuó durante 2 h sobre hielo. Las placas se lavaron cinco veces, se secaron al aire y se recomptaron en un contador de centelleo. Las Figs. 6a-e muestran los resultados de estos experimentos realizados con anticuerpos anti-HER-3 representativos descritos en la presente y demuestran que los anticuerpos descritos en la presente son capaces de reducir específicamente la unión de [125 I]-α-HRG/[125 I]-β-HRG a células que expresan HER-3 endógeno.

Ejemplo 13: Inhibición de la fosforilación de HER-3 inducida por ligando mediante anticuerpos anti-HER-3 humanos

Se realizaron experimentos de ELISA a fin de investigar si los anticuerpos descritos en la presentes son capaces de bloquear la activación de HER-3 mediada por el ligando β-HRG -3. La activación de HER-3 mediada por ligando se detectó mediante una fosforilación incrementada de tirosina receptora.

Día 1: 1 x disco de 96 pocillos se revistió con 20 µg/ml de colágeno I en ácido acético 0,1 M durante 4 h a 37°C. Se sembraron $2,5 \times 10^5$ células en medio de crecimiento normal

Día 2: Las células se sometieron a ayuno en 100 µl de medio libre de suero durante 24 h.

Día 3: Las células se preincubaron con 10 µg/ml de mAb anti-HER-3 durante 1 h a 37°C y a continuación se trataron con 30 ng/ml de dominio β-HRG-EGF (R&D Systems) durante 10 min. El medio se sacudió y las células se fijaron con solución de formaldehído al 4% en PBS durante 1 h a temperatura ambiente. La solución de formaldehído se retiró y las células se lavaron con tampón de lavado (PBS/Tween 20 al 0,1%). Las células se desactivaron con H₂O₂ al 1%, NaN₃ al 0,1% en tampón de lavado y se incubaron durante 20 min a temperatura ambiente, a continuación se bloquearon con NET-gelatina durante 5 h a 4°C. El anticuerpo primario fosfo-HER-3 (Tyr1289) (conejo policlonal; Señalización celular N° 4791; 1:300) se añadió durante la noche a 4°C.

Día 4: La placa se lavó 3 veces con tampón de lavado, a continuación se incubó con anti-POD de conejo diluido 1:3000 en PBS – se añadió BSA al 0,5% a cada pocillo y se incubó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La placa se lavó 3x con tampón de lavado y una vez con PBS. Se añadió tetrametilbencidina (TMB, Calbiochem) y se comprobó a 650 nm. La reacción se detuvo mediante la adición de 100 µl de HCl 250 nM y la absorbancia se leyó a 450 nm con una longitud de onda de referencia de 650 nm usando un lector de placas Vmax (Thermo Lab Systems).

La Fig. 7a muestra resultados representativos de este experimento, que demuestran que los anticuerpos anti-HER-3 eran capaces de reducir la activación de HER-3 medida por ligando según se indicaba por la disminución de la fosforilación de la tirosina receptora. Los datos se muestran como porcentaje de reducción mediante anticuerpos terapéuticos con relación al anticuerpo de control.

Para probar la potencia del mAb U1-53 para inhibir la activación de HER-3 inducida por ligando, células MCF-7 se sometieron a ayuno durante 24 h, se incubaron con mAb U1-53 durante 1 h a 37°C y se estimularon con HRG-β 10 mM durante 10 min. Los lisados se transfirieron a placas de ELISA 1 B4 (mAb anti-HER-3 de ratón) y la fosforilación de HER-3 se analizó con anticuerpo 4G10. Según se muestra en la Fig. 7b, la fosforilación de HER-3 se inhibía casi completamente de un modo dependiente de la dosis con una IC50 de 0,14 nM.

Ejemplo 14: Inhibición de la fosforilación de p42/p44 MAP-cinasa inducida por ligando mediante anticuerpos anti-HER-3 humanos

Posteriormente, se realizaron experimentos de ELISA a fin de investigar si los anticuerpos descritos en la presente son capaces de bloquear la activación de p42/p44 MAP-cinasa medida por el ligando β-HRG. La activación de HER-3 mediada por ligando se detectó mediante un incremento en la fosforilación de proteína (Thr202/Tyr204).

Día 1: 1 x plato de 96 pocillos se revistió con 20 µg/ml de colágeno I en ácido acético 0,1 M durante 4 h a 37°C. Se sembraron 3x10⁵ células en medio de crecimiento normal

Día 2: Las células se sometieron a ayuno en 100 µl de medio libre de suero durante 24 h.

Día 3: Las células se preincubaron con 5 µg/ml de mAb anti-HER-3 durante 1 h a 37°C y a continuación se trataron con 20 ng/ml de dominio β-HRG-EGF (R&D Systems) durante 10 min. El medio se sacudió y las células se fijaron con solución de formaldehído al 4% en PBS durante 1 h a temperatura ambiente. La solución de formaldehído se retiró y las células se lavaron con tampón de lavado (PBS/Tween 20 al 0,1%). Las células se desactivaron con H₂O₂ al 1%, NaN₃ al 0,1% en tampón de lavado y se incubaron durante 20 min a temperatura ambiente, a continuación se bloquearon con PBS/BSA al 0,5% durante 5 h a 4°C. Se añadió durante la noche a 4°C el anticuerpo primario fosfo-p44/p42 MAP cinasa (Thr202/Tyr204) (conejo policlonal; Señalización celular N° 9101; 1:3000).

Día 4: La placa se lavó 3 veces con tampón de lavado, a continuación se incubó con anti-HRP de conejo diluido 1:5000 en PBS – se añadió BSA al 0,5% a cada pocillo y se incubó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La placa se lavó 3x con tampón de lavado y una vez con PBS. Se añadió tetrametilbencidina (TMB, Calbiochem) y se comprobó a 650 nm. La reacción se detuvo mediante la adición de 100 µl de HCl 250 nM y la absorbancia se leyó a 450 nm con una longitud de onda de referencia de 650 nm usando un lector de placas Vmax (Thermo Lab Systems).

La Fig. 8 muestra resultados representativos de este experimento. Los anticuerpos eran capaces de reducir la activación de p42/p44 MAP-cinasa mediada por ligando según se indica por una disminución de la fosforilación. Los datos se muestran como porcentaje de reducción por anticuerpos terapéuticos con relación a un anticuerpo de control.

Ejemplo 15: Inhibición de la fosforilación de fosfo-AKT inducida por β-HRG mediante anticuerpos anti-HER-3 humanos

En el siguiente experimento de ELISA, se investigó si los anticuerpos anti-HER-3 descritos en la presente son capaces de bloquear la activación de AKT-cinasa mediada por el ligando β-HRG. La activación de AKT medada por ligando se detectó mediante un incremento en la fosforilación de proteína (Ser473).

Día 1: 1 x plato de 96 pocillos se revistió con 20 µg/ml de colágeno I en ácido acético 0,1 M durante 4 h a 37°C. Se sembraron 3x10⁵ células en medio de crecimiento normal

Día 2: Las células se sometieron a ayuno en 100 µl de medio libre de suero durante 24 h.

Día 3: Las células se preincubaron con 5 µg/ml de mAb anti-HER-3 durante 1 h a 37°C y a continuación se trataron con 20 ng/ml de dominio β-HRG-EGF (R&D Systems) durante 10 min. El medio se sacudió y las células se fijaron con solución de formaldehído al 4% en PBS durante 1 h a temperatura ambiente. La solución de formaldehído se retiró y las células se lavaron con tampón de lavado (PBS/Tween 20 al 0,1%). Las células se desactivaron con H₂O₂ al 1%, NaN₃ al 0,1% en tampón de lavado y se incubaron durante 20 min a temperatura ambiente, a continuación se bloquearon con PBS/BSA al 0,5% durante 5 h a 4°C. Se añadió durante la noche a 4°C el anticuerpo primario fosfo-Akt (Ser473) (conejo policlonal; Señalización celular N° 9217; 1:1000).

Día 4: La placa se lavó 3 veces con tampón de lavado, a continuación se incubó con anti-HRP de conejo diluido 1:5000 en PBS – se añadió BSA al 0,5% a cada pocillo y se incubó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La placa se lavó 3x con tampón de lavado y una vez con PBS. Se añadió tetrametilbencidina (TMB, Calbiochem) y se comprobó a 650 nm. La reacción se detuvo mediante la adición de 100 µl de HCl 250 mM y la absorbancia se leyó a 450 nm con una longitud de onda de referencia de 650 nm usando un lector de placas Vmax (Thermo Lab Systems).

La Fig. 9 muestra resultados representativos de este experimento. Los anticuerpos anti-HER-3 descritos en la presente eran capaces de reducir AKT mediada por β-HRG según se indica por una disminución en la fosforilación. Los datos se muestran como porcentaje de reducción por anticuerpos terapéuticos con relación a un anticuerpo de control.

Ejemplo 16: Inhibición de la proliferación de células MCF7 mediada por α-HRG/β-HRG mediante anticuerpos anti-HER-3 humanos

Se efectuaron experimentos in vitro a fin de determinar la capacidad de los anticuerpos para inhibir la proliferación celular estimulada por HRG. Se sembraron 2000 células MCF7 en medio que contenía FCS sobre placas de 96 pocillos durante la noche. Las células se preincubaron por cuadruplicado con anticuerpo diluido en medio con FCS al 0,5% durante 1 h a 37°C. Las células se estimularon con 30 ng/ml de α- o 20 ng/ml de β-HRG (R&D Systems) al añadir ligando directamente a solución de anticuerpo y se dejaron crecer durante 72 h. Se añadió AlamarBlue™ (BIOSOURCE) y se incubó a 37°C en la oscuridad. La absorbancia se midió a 590 nm cada 30 min. Los datos se tomaron 90 min después de la adición de alamar blue. Los resultados que se indican en la Fig. 10 muestran que anticuerpos representativos inhiben el crecimiento celular inducido por HRG en células cancerosas humanas. Los datos se muestran como porcentaje de reducción por anticuerpos terapéuticos con relación a un anticuerpo de control..

Ejemplo 17: Inhibición de la migración de células MCF7 inducida por β-HRG mediante anticuerpos anti-HER-3 humanos

Se realizaron experimentos de trans migración a fin de investigar si los anticuerpos descritos en la presente bloquean la migración celular. Células MCF7 privadas de suero se preincubaron al añadir la cantidad indicada de anticuerpo a la suspensión celular e incubar ambos durante 45 min a 37°C. A continuación, 500 µl de suspensión celular (50.000 células) se pusieron en la cámara superior de trans pocillos revestidos con colágeno I (BD Falcon, poros de 8 µm). Se usaron en la cámara de fondo 750 µl de medio (MEM, aminoácidos, piruvato Na, pen.-estrept., BSA al 0,1%, sin suero de ternero fetal) solos o que contenían los ligandos dominio β-HRG-EGF (R&D Systems). Las células se dejaron migrar durante 8 h a 37°C y se tiñeron con DAPI.

Los núcleos teñidos se contaron manualmente; el porcentaje de inhibición se expresó como la inhibición relativa a un anticuerpo de control.

La Fig. 11 muestra el resultado del experimento que demuestra que anticuerpos anti-HER-3 representativos descritos en la presente reducen la migración celular inducida por HRG.

Ejemplo 18: Ensayo de formación de colonias (ensayo en agar blando)

Se efectuaron ensayos en agar blando a fin de investigar la capacidad de los anticuerpos anti-HER-3 descritos en la presente para inhibir el crecimiento celular independiente del anclaje. El ensayo de formación de colonias en agar blando es un ensayo in vitro estándar para probar células transformadas, ya que solamente tales células transformadas pueden crecer en agar blando.

Se preincubaron de 750 a 2000 células (dependiendo de la línea celular) con los anticuerpos indicados a 10 µg/ml en medio IMDM (Gibco) durante 30 min y se resuspendieron en agar noble de Difco al 0,4%. La suspensión celular se sembró sobre una subcapa de agarosa al 0,75% que contenía FCS al 20% por cuadruplicado en una placa de 96 pocillos. Se dejó que se formaran colinas durante 14 días y a continuación se tiñeron con 50 µl de MTT (0,5 mg/ml en PBS) durante la noche. Las Figs. 12a-i muestran los resultados de estos experimentos realizados con tres anticuerpos representativos descritos en la presente. Estos resultados demuestran que los anticuerpos anti-HER-3

reducen el crecimiento celular independiente del anclaje de células de cáncer de mama MDA-MB361 y NCI-ADR (Fig. 12a,b), cáncer gástrico MKN-28 (Fig. 12c), células de melanoma HT144 (Fig. 12d), células de carcinoma ovárico Skov3 (Fig. 12e), células de cáncer de próstata PPC-1 (Fig. 12f), células de cáncer de páncreas BX-PC3 (Fig. 12g), células de carcinoma epidermoide A431 (Fig. 12h) y células de carcinoma pulmonar (Fig. 12i). Las colonias se contaron con un sistema de cámara Scanalyzer HTS (Lemnatec, Wuerselen).

Ejemplo 19: Los anticuerpos anti-HER-3 humanos inhiben el crecimiento de carcinoma de mama humano en ratones atímicos

La eficacia antitumoral de los anticuerpos terapéuticos se evalúa a menudo en estudios de tumores xenoinjertados humanos. En estos estudios, tumores humanos crecen como xenoinjertos en ratones inmunocomprometidos y la eficacia terapéutica se mide mediante el grado de inhibición del crecimiento tumoral. A fin de determinar si los anticuerpos anti-HER-3 descritos en la presente interfieren con el crecimiento tumoral de células de cáncer de mama humano en ratones atímicos, se implantaron 5×10^6 células T47D en ratones atímicos/atímicos NMRI hembra. Los tumores eran subcutáneos, creciendo sobre el lomo del animal. Los tratamientos comenzaban cuando los tumores alcanzaban un volumen medio de 20 mm^3 ; ocho días después de la implantación. Antes del primer tratamiento, los ratones se aleatorizaron y se realizaron pruebas estadísticas para asegurar uniformidad en los volúmenes tumorales de partida (media, mediana y desviación estándar) a través de los grupos de tratamiento. El tratamiento empezó con una dosis de carga de 50 mg/kg seguida por inyecciones de 25 mg/kg una vez a la semana mediante inyección intraperitoneal. Una rama de control recibió doxorrubicina (calidad farmacéutica). Todos los animales se complementaron con 0,5 mg/kg/semana de estrógeno inyectado i.p.

Se dan posteriormente detalles de los grupos de tratamiento.

Gr	N	1° Compuesto	Carga (mg/kg)	Dosis semanal (mg/kg)	Vía	Plan
1.	10	PBS		--	i.p.	una vez/semana
2.	10	doxorrubicina		8 mg/kg	i.v.	una vez/semana *
3.	10	U1-53	50 mg/kg	25 mg/kg	i.p.	una vez/semana
			20 ml/kg	10 ml/kg		
* tratamiento con doxorrubicina según se describe por Boveny cols., Cancer Research, 1992.						

Los datos para el volumen tumoral mediano (Fig. 13) demostraban que la administración de un anticuerpo anti-HER-3 daba como resultado una reducción de crecimiento del tumor.

Ejemplo 20: Los anticuerpos anti-HER-3 humanos inhiben el crecimiento de tumor pancreático humano en ratones SCID

Para probar el potencial terapéutico de anticuerpos anti-HER3 en otros tipos de tumores sólidos, los anticuerpos anti-HER-3, U1-53 y U1-59, se probaron en ratones con tumores establecidos derivados de la línea celular de tumor pancreático humano BxPC3. Como controles, se incluyeron grupos de ratones tratados bien con el control de vehículo, PBS, o bien con el anticuerpo terapéutico establecido, Erbitux. 5×10^6 células BxPC3 se inocularon subcutáneamente sin Matrigel en ratones CB17 SCID. Los ratones que tenían tumores establecidos con un volumen medio de 140 mm^3 recibieron 50 mg/kg de U1-53, U1-59, Erbitux o el volumen equivalente de PBS a través de inyección intraperitoneal. Posteriormente, los ratones recibieron inyecciones de 25 mg/kg una vez por semana a lo largo de la duración del estudio.

Los resultados para este experimento se muestran en la Fig. 14. U1-53 y U1-59 reducían el crecimiento de tumores pancreáticos humanos de un modo citostático. Notablemente, en este experimento, U1-53 y U1-59 eran más eficaces que el anticuerpo que dirige a EGFR Erbitux para retrasar el crecimiento del tumor. Estos datos demostraban la eficacia terapéutica de los anticuerpos anti-HER-3 en comparación con el agente terapéutico de referencia.

Ejemplo 21: Combinar los anticuerpos anti-HER-3 humanos con anticuerpos anti-EGFR incrementa la actividad anti-tumoral

La monoterapia de las enfermedades hiperproliferativas con anticuerpos dirigidos está dificultada a menudo por problemas tales como, por una parte, el desarrollo de resistencia a fármacos, y, por otra parte, un cambio en la antigenicidad. Por ejemplo, la pérdida de antigenicidad después del tratamiento prolongado puede hacer a las células tumorales insensibles a anticuerpos terapéuticos, puesto que las células tumorales que no expresan o han

perdido el antígeno buscado tienen una ventaja de crecimiento selectivo. Estos problemas se podrían evitar al usar los anticuerpos descritos en la presente en combinación con un anticuerpo terapéutico que se dirige a un receptor diferente sobre células tumorales, u otro agente antineoplástico. Intervenir en múltiples rutas de señalización o incluso rutas relacionadas pero en múltiples etapas de intervención también podría proporcionar beneficio terapéutico. Es probable que estas modalidades de tratamiento combinado sean más eficaces debido a que combinan dos agentes anticancerosos, cada uno trabajando a través de un mecanismo de acción diferente.

A fin de demostrar la viabilidad de los anticuerpos anti-HER-3 descritos en la presente, U1-53 y U1-59, como agentes de combinación adecuados, se compararon las administraciones monoterapéuticas de U1-53 o U1-59 con aquellas en las que bien U1-53 o bien U1-59 se combinaban con el anticuerpo específico anti-EGR, Erbitux. Se inocularon subcutáneamente 5×10^6 células BxPC3 con Matrigel en ratones CB17 SCID. Después de que los volúmenes tumorales hubieran alcanzado 200 mm³, los ratones se aleatorizaron en grupos de tratamiento individuales. Se realizaron administraciones intraperitoneales semanales de U1-53, U1-59 y Erbitux como agentes simples o combinaciones de bien de anticuerpos anti-HER3 con Erbitux o bien como un cóctel de dos anticuerpos anti HER-3. Todos los anticuerpos se dosificaron a una sola dosis de carga de 50 mg/kg/semana, seguido por inyecciones semanales de 25 mg/kg durante seis semanas. Las ramas de control recibieron administraciones bisemanales de gemcitabina (120 mg/kg), inyecciones semanales de IgG humana reunida o inyecciones semanales de vehículo (PBS). Los regímenes se detallan posteriormente.

Gr.	N	Compuesto	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis semanal (mg/kg)	Vía	Plan
4.	12	PBS	20 ml/kg	10 ml/kg	cada 7 días	i.p.
5.	12	IgG humana reunida	50 mg/kg	25 mg/kg	cada 7 días	i.p.
6.	12	U1-53	50 mg/kg	25 mg/kg	cada 7 días	i.p.
7.	12	U1-59	50 mg/kg	25 mg/kg	cada 7 días	i.p.
8.	12	Erbitux	50mg/kg	25 mg/kg	cada 7 días	i.p.
9.	12	U1-53 + Erbitux	25 mg/kg de cada uno	12,5 mg/kg de cada uno	cada 7 días	i.p.
10 .	12	U1-59 + Erbitux	25 mg/kg de cada uno	12,5 mg/kg de cada uno	cada 7 días	i.p.
11 .	12	U1-53 + U1-59	25 mg/kg de cada uno	12,5 mg/kg de cada uno	cada 7 días	i.p.
12 .	12	Gemcitabina	ninguna	120 mg/kg	2x por semana	i.p.

Los resultados para este experimento se muestran en la Fig. 15. Los anticuerpos U1-53 y U1-59, cuando se administraban como agentes individuales, retrasaban el crecimiento de los tumores pancreáticos humanos en el mismo grado que la gemcitabina, que se usa a menudo como una quimioterapia estándar contra el cáncer pancreático. La coadministración de Erbitux con U1-53 o U1-59 daba como resultado una reducción significativamente mayor del crecimiento tumoral que la observada con la administración de cualquier agente individual de U1-53, U1-59 o Erbitux. Así, se puede alcanzar una respuesta terapéutica beneficiosa al combinar los anticuerpos anti-HER-3 con anticuerpos adecuados que se dirigen a antígenos tumorales separados.

En resumen, los anticuerpos anti-HER-3 descritos en la presente tienen una potente eficacia terapéutica contra tumores humanos in vivo. Se pueden combinar eficazmente con otras terapias antineoplásticas para el incremento de la actividad antitumoral.

Ejemplo 22: Los anticuerpos anti-HER-3 humanos inhiben el crecimiento tumoral de melanoma humano en ratones nu/nu

Miembros de la familia erbB de receptores, incluyendo Her3, se expresan anormalmente en una gran variedad de cánceres epiteliales y se sabe que representan un papel importante en el crecimiento y la supervivencia de muchos de estos tumores sólidos. Estos tumores incluyen melanomas, cánceres de células escamosas de cabeza y cuello, cánceres pulmonares no microcíticos y cánceres de próstata, glioma, gástrico, de mama, colorrectal, pancreático, ovárico. A fin de verificar que los anticuerpos anti-Her3 descritos en la presente no están restringidos en su actividad anticancerosa a tipos de tumores individuales, p. ej. cánceres pancreáticos (véase el Ejemplo 21), pero se pueden usar como agentes terapéuticos contra muchos tumores dependientes de HER-3, se probaron U1-53 y U1-59 en estudios de xenoinjerto adicionales. Un ejemplo se muestra en la Fig. 16. Se inyectaron subcutáneamente 5×10^5 células de melanoma humano, HT144, en ratones CB17 SCID, seguido por inyección intraperitoneal posterior inmediata de 50 mg/kg de U1-53 y U1-59, el volumen equivalente de PBS o dacarbacina (DITC) en 200 mg/kg. Posteriormente, los ratones recibieron 25 mg/kg de U1-53 o U1-59 una vez por semana, mientras que se daba DITC una vez cada dos semanas en 200 mg/kg.

Los volúmenes tumorales medianos de cada grupo de tratamiento se muestran en la Figura 16. La administración de los anticuerpos daba como resultado una reducción del crecimiento de los melanomas humanos cuando se

comparaba con tumores que se habían tratado con el control de vehículo. Estos resultados demuestran que los anticuerpos descritos en la presente no están restringidos en su potencial terapéutico y se dirigen a una amplia variedad de cánceres que expresan HER-3.

Ejemplo 23: Los anticuerpos anti-HER-3 humanos inhiben el crecimiento de xenoinjertos de carcinoma de colon en ratones

Se suspendieron células de carcinoma de colon humano HT-29 en medio con una relación 2:1 de Matrigel hasta una concentración final de 10×10^6 células μ /ml. Se inyectaron s. c. 0,2 ml de suspensión celular en el costado derecho de ratones CD1 nu/nu de 4-5 semanas de edad. Se usó un total de 95 ratones.

Los ratones fueron asignados aleatoriamente a grupos de control y tratamiento. El tratamiento empezó el mismo día. La duración del tratamiento era 29 días. Al terminar el estudio, se recogieron tres tumores por grupo 3 horas después de la administración del tratamiento. Los tumores se congelaron rápidamente y se mantuvieron -80°C .

Se llevó a cabo el siguiente protocolo de tratamiento:

Grupo de control: IgG humana no específica, 25 mg/kg, dos veces por semana, intraperitoneal

Grupo de tratamiento: anticuerpo U1-53, 25 mg/kg, dos veces por semana, intraperitoneal

Grupo de tratamiento: anticuerpo U1-7, 25 mg/kg, dos veces por semana, intraperitoneal

Grupo de tratamiento: anticuerpo U1-59, 25 mg/kg, dos veces por semana, intraperitoneal

Grupo de tratamiento 5-FU: 5-fluorouracilo, 50 mg/kg, 9d x 5, intraperitoneal

Los volúmenes tumorales medianos de cada grupo se muestran en la Fig. 17. La administración de los anticuerpos descritos en la presente daba como resultado una reducción del crecimiento de los tumores de carcinoma de colon HT-29 cuando se comparaba con tumores que se habían tratado con IgG1 humana no específica.

Ejemplo 24: Los anticuerpos anti-HER-3 humanos inhiben el crecimiento de cáncer de pulmón en ratones

Células de cáncer de pulmón no microcítico humano Calu-3 se suspendieron en medio con una relación 1:1 de Matrigel hasta una concentración final de 5×10^1 células/ml. Se inyectaron s. c. 0,05 ml de suspensión celular en el costado derechos de ratones CB17 scid hembra de 9 semanas de edad. Se usó un total de 60 ratones.

Los ratones se seleccionaron aleatoriamente a grupo de control y tratamiento. El tratamiento empezó el mismo día. La duración del tratamiento era 32 días.

Se llevó a cabo el siguiente protocolo de tratamiento:

Grupo de vehículo de PBS

Grupo de control de hG: IgG humana no específica: 25 mg/kg, dos veces por semana, intraperitoneal

Grupo de tratamiento anticuerpo U1-53, 25 mg/kg, dos veces por semana, intraperitoneal

Grupo de tratamiento anticuerpo U1-7, 25 mg/kg, dos veces por semana, intraperitoneal

Grupo de tratamiento anticuerpo U1-59, 25 mg/kg, dos veces por semana, intraperitoneal

Los volúmenes tumorales medianos de cada grupo de control y tratamiento se muestran en la Fig. 18. La administración de los anticuerpos descritos en la presente daba como resultado una reducción del crecimiento de los xenoinjertos de cáncer de pulmón no microcítico humano cuando se comparaba con tumores que se habían tratado con el control de vehículo de PBS o IgG1 humana no específica.

Ejemplo 25: Los anticuerpos anti-HER-3 humanos inhiben el crecimiento de tumor pancreático humano en ratones Balb/C

Se suspendieron células de tumor BxPC3 pancreático en medio con una relación 2:1 de Matrigel hasta una concentración final de 5×10^6 células por ml. Se inyectaron s. c. 0,2 ml de suspensión celular en el costado derecho de ratones BalbC nu/nu hembra de 5-7 semanas de edad. Se usó un total de 100 ratones.

- 5 Los ratones se distribuyeron aleatoriamente en grupos de control y tratamiento. El tratamiento empezó el mismo día. La duración del tratamiento era 27 días.

Se llevó a cabo el siguiente protocolo de tratamiento:

- 10 Grupo de control de hlgG: IgG2 humana no específica, 25 mg/kg, dos veces por semana, intraperitoneal

Grupo de tratamiento anticuerpo U1-53, 25 mg/kg, dos veces por semana, intraperitoneal

Grupo de tratamiento anticuerpo U1-7, 25 mg/kg, dos veces por semana, intraperitoneal

Grupo de tratamiento anticuerpo U1-59, 25 mg/kg, semanalmente, intraperitoneal

Grupo de tratamiento con Gemzar, gemcitabina, 80 mg/kg, semanalmente, intraperitoneal

- 15 Los volúmenes tumorales medianos de cada grupo de control y tratamiento se muestran en la Fig. 19. La administración de los anticuerpos descritos en la presente daba como resultado una reducción del crecimiento de los tumores pancreáticos humanos cuando se comparaba con tumores que se habían tratado con IgG humana no específica o con Gemzar.

- 20 La inhibición de HER-3 en los tumores pancreáticos humanos también se podría mostrar en un experimento farmacodinámico. Los xenoinjertos de tumores BxPC3 se hicieron crecer como se describe anteriormente. 3 ratones se trataron con 500 µg de un anticuerpo de control de IgG1 y 3 ratones se trataron con 500 µg del anticuerpo anti-HER-3 U1-59. Los ratones se trataron el día 1 y el día 4 y a continuación se sacrificaron el día 5 para medir la inhibición dependiente de anticuerpo de la fosforilación de HER-3 (pHER-3).

- 25 Los tumores se homogeneizaron en un tampón de RIPA estándar con inhibidores de proteasa. Se separaron 50 µg de lisado transparente en un gel de Tris-glicina al 4-20%, se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa y se bloquearon en albúmina de suero bovino (BSA) al 3%. Se realizó inmunotransferencia usando un anticuerpo anti-pHER-3 (anticuerpo 21D3, Cell Signaling technology). Se usó como un control un anticuerpo anti-actina (AB a-2066, Sigma).

- 30 La expresión se detectó mediante una quimioluminiscencia aumentada (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ). Las imágenes se capturaron con el Versadoc 5000 Imaging System (BioRad, Hercules, CA).

- 35 Los resultados se muestran en la Fig. 20. Después de la administración del anticuerpo anti-HER-3 humano U1-59, ya no era detectable la fosforilación de HER-3. Así, los anticuerpos descritos en la presente son capaces de reducir significativamente la activación de HER-3 en células de tumor pancreático humano.

Ejemplo 26: Uso de anticuerpos anti-HER-3 como un agente de diagnóstico

- 40 Se puede usar mAn anti-HER-3 en el diagnóstico de enfermedades malignas. HER-3 se expresa sobre células tumorales de un modo muy distinto en comparación con tejido normal y, por lo tanto, un análisis de la expresión de HER-3 ayudaría en el diagnóstico primario de tumores sólidos, la estadificación y la graduación de tumores sólidos, la determinación de criterios de pronóstico para enfermedades proliferativas y neoplasias y el manejo del riesgo en pacientes con tumores positivos a HER-3.

A. Detección de antígeno HER-3 en una muestra

- 45 Se desarrolla un ensayo de inmunoabsorción con enzimas ligadas (ELISA) para la detección de antígeno HER-3 en una muestra. En el ensayo, los pocillos de una placa de microvaloración, tal como una placa de microvaloración de 96 pocillos o una placa de microvaloración de 384 pocillos, se adsorben durante varias h con un primer anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido contra el antígeno HER-3. El anticuerpo inmovilizado sirve como un anticuerpo de captura para cualquier antígeno HER-3 que pueda estar presente en una muestra de prueba. Los pocillos se enjuagan y se tratan con un agente de bloqueo tal como proteína de la leche o albúmina para evitar la adsorción no específica del analito.

Posteriormente, los pocillos se tratan con una muestra de prueba que se sospecha que contiene el antígeno HER-3, o con una solución que contiene una cantidad estándar del antígeno HER-3. Tal muestra es, por ejemplo, una muestra de suero procedente de un sujeto que se sospecha que tiene niveles de antígeno HER-3 circulatorios considerados un diagnóstico de una patología. Después de enjuagar la muestra de prueba o el estándar, los pocillos se tratan con un segundo anticuerpo monoclonal completamente humano anti-HER-3 que se etiqueta mediante conjugación con biotina. El anticuerpo anti-HER-3 etiquetado sirve como un anticuerpo de detección. Después de enjuagar el exceso de anticuerpo secundario, los pocillos se tratan con peroxidasa de rábano picante (HRP) conjugada a avidina y un sustrato cromogénico adecuado. La concentración del antígeno HER-3 en las muestras de prueba se determina mediante comparación con una curva estándar desarrollada a partir de las muestras estándar.

10 B. Detección de antígeno HER3 en inmunohistoquímica (IHC)

A fin de determinar el antígeno HER3 en secciones de tejido mediante IHC, tejidos embebidos en parafina se desparafinan en primer lugar en xileno durante 2 x 5 min y a continuación se hidratan con etanol al 100% 2 x 3 min, etanol al 95% 1 min y se enjuagan en agua destilada. Epítomos antigénicos enmascarados mediante fijación con formalina e imbibición en parafina se exponen mediante desenmascaramiento epitópico, digestión enzimática o saponina. Para el desenmascaramiento epitópico, secciones de parafina se calientan en un vaporizador, un baño de agua o un horno de microondas durante 20-40 min en una solución de recuperación epitópica como por ejemplo solución de HCl 2 N (pH 1.0). En el caso de la digestión enzimática, secciones de tejido se incuban a 37°C durante 10-30 minutos en diferentes soluciones enzimáticas tales como proteinasa K, tripsina, pronasa, pepsina, etc.

Después de enjuagar la solución de recuperación epitópica o la enzima en exceso, las secciones tisulares se tratan con un tampón de bloqueo para prevenir interacciones inespecíficas. El anticuerpo primario se incuba con diluciones apropiadas en tampón de dilución durante 1 hora a temperatura ambiente o durante la noche. El anticuerpo primario en exceso se enjuaga las secciones se incuban en solución de bloqueo de peroxidasa durante 10 min a temperatura ambiente. Después de otra etapa de lavado, las secciones tisulares se incuban con un segundo anticuerpo secundario etiquetado con un grupo que podría servir como un anclaje para una enzima. Ejemplos de los mismos son anticuerpos secundarios etiquetados con biotina que son reconocidos por peroxidasa de rábano picante acoplada a estreptavidina. La detección de dicho complejo de anticuerpo/enzima se consigue al incubar con un sustrato cromogénico adecuado.

C. Determinación de la concentración de antígeno HER-3 en suero de pacientes

Se desarrolla un ELISA tipo sándwich para cuantificar los niveles de HER-3 en suero humano. Los dos anticuerpos monoclonales humanos anti-HER-3 usados en el ELISA tipo sándwich reconocían diferentes dominios en la molécula de HER-3 y no compiten por la unión, por ejemplo, véase el Ejemplo 8. El ELISA se realiza como sigue: 50 µl de anticuerpo de captura anti-HER-3 en tampón de revestimiento (NaHCO₃ 0,1 M, pH 9,6) en una concentración de 2 µg/ml se revistieron sobre placas de ELISA (Fisher). Después de la incubación a 4°C durante la noche, las placas se tratan con 200 µl de tampón de bloqueo (BSA al 0,5%, Tween 20 al 0,1%, timerosal al 0,01% en PBS) durante 1 h a 25°C. Las placas se lavaron (3x) usando Tween 20 al 0,05% en PBS (tampón de lavado, WB). Sueros normales o de paciente (Clinomics, Bioreclamation) se diluyen en tampón de bloqueo que contiene 50% de suero humano. Las placas se incuban con muestras de suero durante la noche a 4°C, se lavaron con WB y a continuación se incubaron con 100 µl/pocillo de anticuerpo de detección anti-HER-3 biotinilado durante 1 h a 25°C. Después del lavado, las placas se incuban con HRP-estreptavidina durante 15 min, se lavaron como anteriormente y a continuación se trataron con 100 µl/pocillo de o-fenilendiamina en H₂O₂ (solución de revelado de Sigma) para la generación de color. La reacción se detiene con 50 µl/pocillo de H₂SO₄ (2 M) y se analizaron usando un lector de placas de ELISA a 492 nm. La concentración de antígeno HER-3 en muestras de suero se calcula mediante comparación con diluciones de antígeno HER-3 purificado usando un programa de ajuste de curvas de cuatro parámetros.

Estadificación del cáncer en un paciente

Basándose en los resultados indicados y analizados bajo los puntos A., B. y C, a través del uso de el presente documento, es posible estadificar un cáncer en un sujeto basándose en los niveles de expresión del antígeno HER-3. Para un tipo de cáncer dado, se toman muestras de sangre de sujetos diagnosticados de diversos estadios en el avance de la enfermedad, y/o en diversos puntos en el tratamiento terapéutico del cáncer. La concentración del antígeno HER-3 presente en las muestras de sangre se determina usando un método que determina específicamente la cantidad del antígeno que está presente. Tal método incluye un método de ELISA, tal como el método descrito bajo los puntos A. y B. Usando una población de muestras que proporciona resultados estadísticamente significativos para cada estadio de avance o terapia, se señala una gama de concentraciones del antígeno HER-3 que se puede considerar característica de cada estadio.

A fin de estadificar el avance del cáncer en un sujeto bajo estudio, o de caracterizar la respuestas del sujeto a un ciclo de terapia, se toma una muestra de sangre del sujeto y se determina la concentración del antígeno HER-3

presente en la muestra. La concentración así obtenida se usa para identificar en qué intervalo de concentraciones está el valor. El intervalo así identificado se correlaciona con un estadio de avance o un estadio de terapia identificado en las diversas poblaciones de sujetos diagnosticados, proporcionando de ese modo un estadio en el sujeto bajo estudio.

5 **Ejemplo 27: Usos de anticuerpos y conjugados de anticuerpo anti-HER-3 para el tratamiento o la prevención de enfermedades hiperproliferativas**

Muchos tumores sólidos son conducidos por señalización mediada por la familia HER y se ha demostrado que HER-3 es un socio crucial a través de la formación de complejos entre HER-1, HER-2 y HER-4. Por lo tanto, una reducción o eliminación de la señalización mediada por HER-3 afectaría a todos los otros miembros de la familia HER y dificultaría la señalización celular conduciendo a una amplia gama de intervenciones terapéuticas y potencial en terapia combinada con otros agentes, materiales biológicos y agentes citotóxicos dirigidos. Así, los anticuerpos anti-HER-3 descritos en la presente se pueden usar para el tratamiento de ciertos trastornos hiperproliferativos o asociados con HER-3, que se basan en un número de factores como, por ejemplo, la expresión de HER-3. Tipos de tumores como cáncer de mama, cáncer gastrointestinal, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer ovárico, cáncer de estómago, cáncer endometrial, cáncer de las glándulas salivares, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de vejiga urinaria, glioma, melanoma, otros cánceres que expresan o sobreexpresan HER-3 parecen presentar indicaciones preferidas, pero las indicaciones no se limitan a las de la lista precedente. Además, los siguientes grupos de pacientes se beneficiarán del tratamiento con mAb dirigidos anti-HER-3:

20 Pacientes con resistencia al tratamiento con mAb anti-HER-2

Pacientes no elegibles para el tratamiento con mAb anti-HER-2

Pacientes con resistencia a mAb anti-HER-1 o un inhibidor anti-EGFR de molécula pequeña

Pacientes con cáncer de pulmón no microcítico resistente a erlotinib o gefitinib.

25 Los anticuerpos anti-HER-3 descritos en la presente se usaron bien como una monoterapia o en combinación con uno o más agentes en una llamada "terapia combinada". Dicha terapia combinada puede incluir, pero no se limita a, agentes que se especificaron previamente en la presente. La terapia combinada con anticuerpos anti-HER3 y otros agentes puede prolongar la supervivencia del paciente, el tiempo hasta el avance del tumor o la calidad de vida del paciente. El protocolo y el diseño de administración se dirigirán a la eficacia terapéutica así como a la capacidad para reducir las dosis habituales de las terapias estándar, como por ejemplo quimio- o radioterapia.

30 Tratamiento de seres humanos con anticuerpos anti-HER-3

Para determinar los efectos in vivo del tratamiento con anticuerpos anti-HER-3 en pacientes humanos con tumores, tales pacientes son inyectados a lo largo de una cierta cantidad de tiempo con una cantidad eficaz de anticuerpo anti-HER-3 descrito en la presente. En momentos periódicos durante el tratamiento, los pacientes humanos son controlados para determinar sus avances de los tumores, en particular si los tumores crecen y se metastatizan.

35 Un paciente con tumor tratado con los anticuerpos anti-HER-3 descritos en la presente tiene un nivel inferior de crecimiento y/o metástasis tumorales en comparación con el nivel de crecimiento y metástasis tumorales en pacientes con tumores tratados con el patrón actual de cuidado terapéutico.

Tratamiento con conjugados de anticuerpo anti-HER-3

40 Para determinar los efectos in vivo de conjugados de anticuerpo anti-HER-3, pacientes humanos o animales fueron inyectados a lo largo de una cierta cantidad de tiempo con una cantidad eficaz de conjugado de anticuerpo anti-HER-3. Por ejemplo, el conjugado de anticuerpo anti-HER-3 administrado es conjugado de DM1-anticuerpo anti-HER-3, un conjugado de auristatina-anticuerpo anti-HER-3 o conjugado de radioisótopo-anticuerpo anti-HER-3. En momentos periódicos durante el tratamiento, los pacientes humanos o los animales se controlan para determinar si sus tumores avanzan, en particular si los tumores crecen y se metastatizan.

50 Un paciente humano o una animal que exhibe tumores y está sometido a tratamiento con, por ejemplo, conjugados de DM1-anticuerpo anti-HER-3 o radioisótopo-anticuerpo anti-HER-3 tiene un nivel inferior de crecimiento y metástasis tumorales cuando se compara con un paciente o animal de control que exhibe tumores y está sometido a tratamiento con una terapia alternativa. DM1-anticuerpos de control que se pueden usar en animales incluyen conjugados que comprenden DM1 conectado a anticuerpos del mismo isotipo de los anticuerpos anti-HER-3

descritos en la presente, pero más específicamente, no teniendo la capacidad para unirse al antígeno tumoral HER-3. Radioisótopo-anticuerpos de control que se pueden usar en pruebas en animales incluyen conjugados que comprenden radioisótopo conectado a anticuerpos del mismo isotipo de los anticuerpos anti-HER-3, pero más específicamente, no teniendo la capacidad para unirse a antígeno tumoral HER-3. Nota: los conjugados de control no se administrarían a seres humanos.

Anotaciones generales

A menos que se defina otra cosa, los términos científicos y técnicos usados en relación con el presente documento tienen los significados que se entienden comúnmente por los expertos normales en la especialidad. Además, a menos que sea requerida otra cosa por el contexto, los términos singulares incluirán pluralidades y los términos plurales incluirán el singular. Generalmente, las nomenclaturas utilizadas en relación con, y las técnicas de, el cultivo celular y tisular, la biología molecular y la química y la hibridación de oligo- y polinucleótidos descritas en la presente son las bien conocidas y comúnmente usadas en la especialidad. Se usan técnicas estándar para ADN recombinante, síntesis de oligonucleótidos y cultivo y transformación tisulares (p. ej. electroporación, lipofección). Las reacciones enzimáticas y las técnicas de purificación se realizan según las especificaciones de los fabricantes o como se efectúan comúnmente en la especialidad o como se describen en la presente. Las técnicas y los procedimientos precedentes se realizan generalmente según métodos convencionales bien conocidos en la especialidad y según se describen en diversas referencias generales y más específicas que se citan y se analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véase, p. ej. Sambrook y cols. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (3ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001)). Las nomenclaturas utilizadas en relación con, y los procedimientos y las técnicas de laboratorio de, la química analítica, la química orgánica sintética y la química médica y farmacéutica descritas en la presente son las bien conocidas y comúnmente usadas en la especialidad. Se usan técnicas estándar para las síntesis químicas, los análisis químicos, la preparación farmacéutica, la formulación y el aporte y el tratamiento de los pacientes.

Listado de secuencias

Anticuerpo U1-39

1 ADN de la Cadena Pesada:

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGATCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGGTTCACCGTCAGTAGCAACTACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGATTGGGTCTCAGTTATTTATAGCGGTGGTAGCACATACTACGCA
GACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGGCAGTGG
CTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

2 Proteína de la Cadena Pesada:

EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLDWVSVIYSGGSTYYA
DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGQWLDVWGQGT'VTVSS

3 ADN de la Cadena Ligera:

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAGGTCAAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACATTTGGATTGG
TACCTGCAGAGGCCAGGGCAGTCTCCACAACCTCTGTTCTATTTGGGT'TTTCATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGGTTTATTACTGCAGGCAAGCTCTACAAACTCCG
CTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA

4 Proteína de la Cadena Ligera:

DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHSNGYNYLDWYLQRPQSPQLLFYLGFHRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCRQALQTPITFGGGTKVEIK

Anticuerpo U1-40

5 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCAGCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTCAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGCTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
AGGGAAGTGGAACTTTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTC

6 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKLEWIGYIYSSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDRELELYYYYGMDVWGQGT
VTVS

7 ADN de la Cadena Ligera:

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGTATAGTAATGGATACAACCTATTTGGATTGG
TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTCTAATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGATTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAACTCCG
CTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

8 Proteína de la Cadena Ligera:

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA
SGVPDRFSGSGSTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIK

Anticuerpo U1-38

9 ADN de la Cadena Pesada:

CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAACCCACACAGACCCTCACGCTG
ACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAGCACTAGTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATCCGT
CAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGACTGGCTTGCACTCATTTATTTGGAATGATGATAAGCGC

TACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACCAAGGACACCTCCAAAAACCAGGTG
GTCCTTACAATGACCAACATGGATCTTGTGGACACAGCCACATATTACTGTGTACACAGA
GACGAAGTTCGAGGGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

10 Proteína de la Cadena Pesada:

QITLKESGPTLVKPTQTTLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIRQPPGKALDWLALIYWDDKR
YSPSLKSRLLTITKDTSKNQVLTMTNMDLVDATYYCVHRDEVRFDYWGQGTLVTVSS

11 ADN de la Cadena Ligera:

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGACAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTGATGGATACACCTACTTGCATTGG
TTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTTATTTATAAGGTTTCTAACTGGGAC
TCTGGGGTCCCAGACAGATTCAAGCGCAGTGGGTGAGGCAGTATTCACACTGAAAATC
AGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGCTTTATTACTGCATGCAAGGTGCACACTGGCCG
ATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA

12 Proteína de la Cadena Ligera:

DVVMTQSPLSLPVTLCQPASISCRSSQSLVYS DGYTYLHWFQQRPGQSPRRLIYKVS NWD
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGAHWPIITFGQGRLEIK

Anticuerpo U1-41

13 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGGTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTTCTGTGCGAGAGAT
CGGGAACCTTGAGGGTTACTCCAAC TACTACGGTGTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTC

5

14 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYSGSTY
YNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYFCARDRELEGYSNYYGVDVWGQGT
TVTS

15 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGCCATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGAATAATAGTCTCCCGATCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAAA

10

16 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQAI SNYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNNSLPITFGQGRLEIK

Anticuerpo U1-42

17 ADN de la Cadena Pesada:

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGCAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATC
TCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATG
CCCGGGAAAGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATAC
AGCCCGTCCCTCCAAGGCCAGGTCAACATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTAC
CTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACATGAA
AACTACGGTGACTACAAC TACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCA

15

18 Proteína de la Cadena Pesada:

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRY
SPSFQGVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHENYGDYNYWGQGLTVTVSS

19 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGCGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTCGAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCTTCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCACTTTACTGCTGTCAACAGAGTAACGGTCCCCGCTCACTTTGCGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

20 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSIIRSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFALYCCQQSNGLPLTFGGGTKVEIK

Anticuerpo U1-43

5 21 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAGGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
AGAGAGAGAGAGTGGGATGATTACGGTGACCCCCAAGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG
ACCACGGTCACCGTCTCCTC

22 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDREWDYGDPOGMDVWGQG
TPTVTVS

23 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTACATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCATGCTGCATCCAGTTTACAAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTAACCCGCTCACTTTGCGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

10

24 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSISSYLHWYQQKPGKAPKLLIHAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQSYSNPLTFGGGTKVEIQ

Anticuerpo U1-44

25 ADN de la Cadena Pesada:

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATC
TCCTGTAAAGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATG
CCCCGGAAAGGCTGGAGTGGATGGGGATCATCTGGCCTGGTGACTCTGATACCATATAC
AGCCCGTCTTCCAAGGCCAGGTACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTAC
CTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACATGAA
AACTACGGTGACTACAATACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCA

15

26 Proteína de la Cadena Pesada:

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIWPGDSDTIY
SPSFQGVITISADKSISTAYLQWSSLRASDTAMYYCARHENYGDYNYWGQGLTVTVSS

27 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTCGAAGTTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCG
GGGAATGCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCATTTACTACTGTCAACAGAGTATCAGTTCCCGCTCACTTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

28 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSIRSYLNWYQQKPGNAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFALYYCQSSISSPLTFGGGTKEIK

5 Anticuerpo (U1-45)

29 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC
TCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCAGTTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCC
ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATGAACCCTAACAGTGGTGACACTGGCTAT
GCACAGGTGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCTGGAACACCTCCATAAGCACAGCCTAC
ATGGAAGTGAAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATTGGG
GATCTCCCGTATGACTACAGTTACTACGAATGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTG
GTCACCGTCTCCTC

30 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGDTGY
AQVFQGRVTMTWNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARFGDLPDYSYEWFDPWGQGL
VTVS

10 31 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGCCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAGACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCAGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGCTCACTTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

32 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQRPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSSYSTPLTFGGGTKEIK

Anticuerpo (U1-46)

15 33 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTC
ACCTGTGCCATCTCCGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTTGGAACTGGATCAGG
CAGTCCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTAT
AATGATTATGCAGTATCTGTGAAAAGTCCAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAAC
CAGTTCTCCCTGCAGCTGAACCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCA
AGAGATCTCTACGATTTTGGAGTGGTTATCCCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGC
CAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC

34 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIQSPSRGLEWLGRTYYRSKWY
NDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDLYDFWSGYPYYYGMDVWG
QGTTVTVS

Anticuerpo U1-47

35 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTC
ACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTTGGAACTGGATCAGG
CAGTCCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTAT
AATGATTATGCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAAC
CAGTTCTCCCTGCAGCTGAAGTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCA
AGAGATTACTATGGTTCGGGGAGTTTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAA
GGGACCACGGTCACCGTCTCCTC

5 36 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIQSPSRGLEWLGRTYYRSKWY
NDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDYYGSGSFYYYYGMDVWGQ
GTTVTVS

37 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGGTCTGATCTATGCTGCATCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA

10

38 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKVLIIAASNLSQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQSYSTPRFTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-48

39 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCC
GCCGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGCATATCTATAACAGTGGGAGCACCAACTACAAC
CCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATGTCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTG
AAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGCGATT
TTTGGAGTGGGCCCCCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC
ACCGTCTCCTC

15

40 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPAGKGLEWIGHIYTSGSTNYN
PSLKSRTVMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREAIFGVGPYYYGMDVWGQGT
TVS

Anticuerpo U1-49

41 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC
TCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTGOGACAGGCC
CCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGATGATCAACCCTAATATTGGTGGCACAACCTGT
GCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTAC
ATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGA
CGGTATAGCAGCAGCTGGTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC
ACGGTCACCGTCTCCTC

42 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFYGYMHWRQAPGQGLEWMGWINPNIGGTNC
AOKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARGGRYSSWSYYYGMDVWGQGT
TVTVS

5 43 ADN de la Cadena Ligera:

GATATTCTGATGACCCAGACTCCACTCTCTGTCCGTACCCCTGGACAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAAGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCTTAGTGATGGAGGGACCTATTTGTATTGG
TACCTGCAGAAGCCAGGCCAGCCTCCACAGCTCCTGATCTATGAAGTTTCCAACCGGTTCT
TCTGGAGTGCCAGATAGGTTTCAGTGGCAGCGGGTCAGGGACAGATTTCACACTGAAAATC
AGCCGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAAGTATGCAGCTTCCG
ATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAAATTAA

44 Proteína de la Cadena Ligera:

DILMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLLSDGGTYLYWYLQKPGQPPQLLIYVSNRF
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQSMQLPITFGQGRLEIK

Anticuerpo U1-50

10 45 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTGACAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGG
CAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATTACAGTGGGAGCACCAC
TACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGG
GGGACAGTAACCTACGAGGATTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG
ACCACGGTCACCGTCTCCTC

46 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGGYYWSWIRQPPGKLEWIGYIYYSGSTN
YNPSLKSRTVITISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARGGDSNYEDYYYYYGMDVWGQG
TTVTVS

47 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCATCTATTTACATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCTCTTGATCTCTGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCGTCA
AGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGAAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACACTTCCCCGATCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAA

15

48 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSIYHLHWYQQKPGKAPKLLISAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQSYTSPITFGQGRLEIK

49 Anticuerpo U1-51 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCTGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCC
CCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAAC
CCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGCACCAGTTCTCCCTG
AAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTCGAGT
TACTATGATAGTAGTGGTTATTACTTATACTACTACGCTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG
ACCACGGTCACCGTCTCCTC

50 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYN
PSLKSRVTISVDTSKHKQFSLKLSVTAADTAVYYCARDSSYYDSGGYYLYYYAMDVWGQG
TITVTVS

51 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACC
ATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCT
TGGTACCAGCAGAAAACAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTCTGGGCATCTACCCGG
GAATCCGGGGTCCCTGACCGATTGAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACC
ATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATACTACT
CCTCTCACTTTCCGCCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA

52 Proteína de la Cadena Ligera:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLISWASTR
ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYTTPITFGPGTKVDIK

Anticuerpo U1-53

53 ADN de la Cadena Pesada:

GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTATCTATAGCATGAAGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTAGTAGTACCATATACTAC
GCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCAACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAAGTCACTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATAGG
GGTGACTTCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGACAATGGTCAACCGTCTCTTCA

54 Proteína de la Cadena Pesada:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMNWVRQAPGKLEWVSYISSSSSSTIYY
ADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGTMTVTVSS

55 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTACCAACTATTTGAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA
AGGTTCACTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCAACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATATTGCAACATATACTGTCAACAGTGTGAAAATTTCCCGATCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAAA

56 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPS
RFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYNCQQCENFPITFGQGTRLEIK

Anticuerpo U1-55

57 ADN de la Cadena Ligera:

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGTATAGTAATGGATACAAGTATTTGGATTGG
TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTATTGCATGCAGGCTCTACAAACTCCG
5 ATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA

58 Proteína de la Cadena Ligera:

DIVMTQSPSLSLPVTPEPASISCRSSQSLLYSNGYKYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYCMQALQTPITFGQGTRLEIK

Anticuerpo (U1-55.1)

59 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAAGTGGATCCGG
CAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCAATTACAGTGGGAGCACCAAC
TACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
10 CGAGAAGTGGAACTTTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTC

60 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGGYYWNWIRQPPGKLEWIGYINYSGSTN
YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDRELELYYYYYYGMVWGQGT
VTVS

Anticuerpo (U1-57)

61 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCTGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAAGTGGATCCGG
CAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCAATTACAGTGGGAGCACCAAC
TACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
15 CGAGAAGTGGAACTTTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTC

62 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGGYYWNWIRQPPGKLEWIGYINYSGSTN
YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDRELELYYYYYYGMVWGQGT

VTVS

Anticuerpo U1-57.1

63 ADN de la Cadena Ligera:

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGTATAGTAATGGATACAAGTATTTGGATTGG
TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCATGATCTATTTGGGTCTAATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTATTATTGCATGCAGGCTCTACAAACTCCG
ATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA

64 Proteína de la Cadena Ligera:

5 DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLYSNGYKYLDWYLQKPGQSPQLMIYLGSNRA
SGVPDRFSGSGSTDFTLTKISRVEAEDVGVVYCMQALQTPITFGQGRLEIK

Anticuerpo U1-58

65 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTAT
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGCAGCT
CGCCTTGACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC
TCA

66 Proteína de la Cadena Pesada:

10 QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKLEWVAVIWDGSKYY
ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAARLDYVYGMVWGQGT'TVTVS
S

67 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCTCC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAACAGCTATTTAAATTGGTTTCAGCAGAAGCCA
GGGAAAGCCCCCTCAGCTCCTGATCTTTGGTGCATCCGGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTTCCCCGCTCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAAA

68 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVCDRVISITCRASQSINSYLNWFQKPGKAPQLLIFGASGLQSGVPS
RFGSGSGTDFLTINSLQPEDFATYYCQSYSSPLTFGQGRLEIK

15 Anticuerpo U1-59

69 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCGCTGTCTATGGTGGGTCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCC
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCAATCATAGTGGGAAGCACCACTACAAC
CCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGAAACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTG
AAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATAAGTGG
ACCTGGTACTTCGATCTCTGGGGCGTGGCACCCCTGGTCACTGTCTCCTCA

70 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQOWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYN
PSLKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSS

71 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCGAGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACC
ATCAACTGCAGGTCCAGCCAGAGTGTATTATACAGCTCCAGCAATAGGAAGTACTTAGCT
TGGTACCAGCAGAACCCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCTTCTACCCGG

GAATCCGGGGTCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACC
ATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTACT
CCTCGGACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA

5

72 Proteína de la Cadena Ligera:

DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTR
ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQYYSTPRTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-52

73 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATGGGGAACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTGAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAACCTGTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGGG
GGAAGTGAACCAATTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTC

10

74 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPKGLEWMGNIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSFNQFSLKLNSVTAADTAVYYCARGGTGTNYYYYYGMDVWGQGT
VTVS

75 ADN de la Cadena Ligera:

GAAATTGTGTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC
CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCTGGGCCACTGGCATCCCA
AACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTCCGC
GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

15

76 Proteína de la Cadena Ligera:

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSWATGIP
NRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGSPLTFGGGTKVEIK

Anticuerpo U1-61

77 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGTCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGATGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGAAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
TCCGAGTCCGAGTATAGCAGCTCGTCGAACACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC
ACGGTCACCGTCTCCTC

78 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGVSISSGGYYWSWIRQHPGMGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISEDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDSESEYSSSSNYGMDVWGQGT
TVTVS

Anticuerpo U1-61.1

5 79 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGTCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGATGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGAAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
TCCGAGTCCGAGTATAGCAGCTCGTCGAACACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC

ACGGTCACCGTCTCCTC

80 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGVSISSGGYYWSWIRQHPGMGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISEDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDSESEYSSSSNYGMDVWGQGT
TVTVS

10 81 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAATCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGACCATTAGCAGCTATTAAATGGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAGGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGTGGCAGTGTATCTGGGACAGATTTACCCCTCACCCTCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTAACCCGCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

82 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRIITITCRASQTISSTYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQGGVPS
RFGSGVSGTDFTLTVSSLQPEDFATYYCQQSYSNPLTFGGGTKVEIK

Anticuerpo U1-62 (2.9.1)

15 83 ADN de la Cadena Pesada:

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATC
TCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATG
CCCGGGAAAGCCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATAC
AGCCCGTCTCTCCAAGGCCAGGTCACCATGTCAGCCGACAAGTCCATCAGTACCGCCTAC
CTGCAGCTGAGCAGCATGAAGGCCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACAGAT
GGCTGGAACCTACCTACATCACGGGTGATCGAGACGTCTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC
ACCGTCTCCTC

84 Proteína de la Cadena Pesada:

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRY
SPSFQGGVTMSADKSI STAYLQLSSHEGLGHRHVLLCETDGWKLRTSRVIETSWGQGTV
TVS

85 ADN de la Cadena Ligera:

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC
CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTATCAGCATCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA
GACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGTGCAGTTTGGC
CAGGGGACCAAACCTGGAGATCAAA

5 86 Proteína de la Cadena Ligera:

EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRASQSVISIYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPCSFQGGTKLEIK

Anticuerpo U1-2

87 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAGGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTGGAGTGGTTATTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

10 88 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYSGSTY
YNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGLVTV
SS

89 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGATACCT
GGGAAAGCCCCAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCAGTCTCACAATCAACAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATGGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

90 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGIRNDLGWYQQIPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTINSLPEDFATYYCLQHNGYPWTFGQGTKVEIK

15

Anticuerpo U1-7

91 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCAGCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGATACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTGGAGTGGTTATTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

92 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGLVTV
SS

93 ADN de la Cadena Ligera:

GACTTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTCGAAATGATTTAGGCTGGTATCGGCAGAAACCT
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

5

94 Proteína de la Cadena Ligera:

DFQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDIRNDLGWYRQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLOHNSYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-9

95 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCAGCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGATACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAATAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTGGAAATGGTTATTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

10

96 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTVISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWNGYFDYWGQGLVTV
SS

97 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCGGCAGAAACCT
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

15

98 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRNDLGWYRQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-10

99 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTACACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCAGCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGACTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCA
GATTACGATTTTGGAGTGGTTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

5 100 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPTQTLSLTCTVSGGSISSEGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRLTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGLVTV
SS

101 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAAATTCATCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGAACCTTATTACTGTCTACAGCATAATAATTACCCGTGGACGTTCCGCCAA
GGGACCAAGGTGGAATCAAA

102 Proteína de la Cadena Ligera:

10 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNNYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-12

103 ADN de la Cadena Pesada

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCAGCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGTTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTGGAGTGGTTATTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

104 Proteína de la Cadena Pesada:

15 QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSEGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRLTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGLVTV
SS

105 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGGCCGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAATTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA

106 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIKNDLGWYQQKPKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTITSLQPEDFATYYCLQHNNYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1 - 13

5 107 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAG
GACGACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

108 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDGMDVWGQGTITVTVSS

109 ADN de la Cadena Ligera:

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC
ATTTCTGTCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACCTATTGGAATGG
TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCCCCACAGTTCATGATTTATTTGGGGTCTAATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCG
ATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAA

10

110 Proteína de la Cadena Ligera:

DIVMTQSPLSLPVTPEPASISCRSSQSLHNSNGYNLEWYLQKPGQSPQFMIYLGSNRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPITFGQGRLEIK

Anticuerpo U1-14

111 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGTACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTGGAGTGGTTATTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTC
TCCTCA

15

112 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGYYWSWIRQYPGKLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGLTVTV
SS

113 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCAGTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATACTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

114 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTITSLQPEDFATYYCLQHNTYPWTFGQGTKVEIK

5 Anticuerpo U1-15

115 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGG
CAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATTACAGTGGGAGCACCAC
TACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTC

TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
GGGGACGTGGATACAGCTATGGTCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTC
ACCGTCTCCTCA

116 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGGYYWSWIROPFGKLEWIGYIYSGSTN
YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDGDVDAMVDADFIDWGQGTMTV
TVSS

10

117 ADN de la Cadena Ligera:

GAAATTGTATTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC
CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTTTAAGCGGCAACTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAG
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCATCATCTGTGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA
GACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCACAAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCACTGTATTACTGTCTCAGCAGTATGATAGGTCACCGCTCACTTTCGGC
GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

118 Proteína de la Cadena Ligera:

EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSLSGNYLAWYQQKPGQAPRLIICGASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQYDRSPLTFGGGTKVEIK

15 Anticuerpo U1-19

119 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGAATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGA
GATTACGATTTTGGAGTGGAGAGTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

120 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYSWIRQHPGKLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARGDYDFWSGEFDYWGQGLVTV
SS

Anticuerpo U1-20

121 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCAGCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATGACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACTGCCGCGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
CAGGGGCAGGACGGATACAGCTATGGTTACGGCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGC
CAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC

5

122 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYSWIRQHPGKLEWIGYIYDSGSTY
YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDQGDGYSYGYGYGMDVWG
QGTTVTVS

123 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAATTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCTAACTCCTGATCTACGTTGCATCCAATTGGAAACAGGGGTCCCATCA
AGGTTCACTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATATTGCAACATATTACTGTCAACAGTGTGATAATCTCCCTCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

10

124 Proteína de la Cadena Ligera:

124 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYVASNLETGVPS
RFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYVCQQCDNLPLTFGGGTKVEIK

Anticuerpo U1-21

125 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCAGCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGATACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTC

15

126 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYSWIRQHPGKLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGLVTV
S

127 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCGGCAGAAACCT
GGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAAATCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

128 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDIRNDLGWYRQKPGKAPKRLIYAASRLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-22

5 129 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTGGAGTGGTTATTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

130 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGLVTV
SS

131 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAATGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAAATCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

10

132 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGI RNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQNGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-23

Anticuerpo U1-23

15 133 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTGGAGTGGTTATTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACCGTC
TCCTC

134 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGLVTV
S

135 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATTTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAAATCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

136 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-24

137 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCTCTAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGTTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTAAGTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTGGAAATGGTTATTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTC
TCCTCA

138 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARADYDFWNGYFDYWGQGLVTV
SS

139 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAAATCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAATTACCCGTGGACGTTCCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

140 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-25

141 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC

TACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGACACGCCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTGGAGTGGTTATTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

142 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGLVTV
SS

143 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

5

144 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQNGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-26

145 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGTACCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGGGCTCTGTGACTGCCGCGACACGCCCGTGTATTTCTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTGGAGTGGTTATTTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTC
TCCTC

10

146 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQYPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYFCARADYDFWSGYFDYWGQGLVTV
S

147 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATGGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

15

148 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNGYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-27

149 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGTACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGGGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTTCTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTC

150 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYSWIRQYPKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYFCARADYDFWSGYFDWGQGLVTV
S

5

151 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATGGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

152 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNGYPWTFGQGTKVEIK

10 Anticuerpo U1-28

153 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTGACTCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

154 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYSWIRQHPKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDSWGQGLVTV
SS

15 155 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGATACCT
GGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATGGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

156 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGIRNDLGWYQQIPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTITSSLPEDFATYYCLQHNGYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-31

157 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC
TCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAACTATGGTATCAGCTGGGTGCGGCAGGCC
CCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACGATGGTTACAGAACTAT
GCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGACCACTGCCTAC
ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATGTT
CAAGACTACGGTGACTACGACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

5

158 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYDGYRNY
AQKLQGRVTMTTDTSTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDVQDYGDYDYFDYWGQGLVTV
SS

159 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGTTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAACCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGATTACAGGGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCCATCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAAA

10

160 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPS
RFRGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQSYSTPITFGQGRLEIK

Anticuerpo U1-32

161 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTTACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCAGCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGACCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
GCCCTGAAGCTGAACTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

15

162 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPLQTLSTCTVSGGSISGDDYYWSWIRQHPGKLEWIGYIYYSGTTY
YNPSLKSRTTISVDTSKNQFALKLNSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGLVTV
SS

163 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAGGTGAGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTGAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCTCTCTCACAATCTCCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

164 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRAGQGIRNDLGWYQQKPKAPQRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFSLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

5 Anticuerpo U1-35

165 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATATATTAGTAGTAGTGGTAATAACATATACCAC
GCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAAGTCACTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGAGA
TATAGTGGCTACGACGACCCTGATGGTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACC
GTCTCTTCA

166 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLVESGGGLVKGPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSGNNIYH
ADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGYDDPDGFDIWGQGTMTVT
VSS

10 167 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAGTTGGTTTCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCCACGATGCATCCAATTTGGAACAGGGGTCCCTTCA
AGGTTGAGTGGAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATATTGCAACATATTACTGTCAACAGTATGATAATCCCCCGTGCAGTTTGGCCAG
GGGACCAAGCTGGAGATCAAA

168 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYLSWFQQKPKAPKLLIHDASNLETGVPS
RFSGSGSGTDFTFITISLQPEDIATYYCQYDNPPCSFGQGTKLEIK

Anticuerpo U1-36

15 169 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCTGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTTATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGACCACCTAC
TACAATCCGTCTTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAACTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTGGAGTGGTCACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTC
TCCTCA

170 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGYYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGTTY
YNPSFKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARADYDFWSGHFDYWGQGLVTV
SS

171 ADN de la Cadena Ligera:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTACAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAAATTCACCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA

5 172 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTITSSLPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-37

173 ADN de la Cadena Pesada:

CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC
TCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCC
CCTGGACAAGGACTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACGATCGTCACACAACTAT
GCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAACACAGCCTAC
ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGACCCC
CATGACTACAGTAACTACGAGGCTTTTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTC
TCCTC

10 174 Proteína de la Cadena Pesada:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYDGHTNY
AQKLQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDPHDYSNYEAFDFWGQGLVTV
S

175 ADN de la Cadena Ligera

atgaggtccctgtcagctcctggggctcctgctactctggctccgaggtgccagatgtg
acatccagatgaccagctcctcctcctcctgtctgcatctgtaggagacagagtcacccat
cacttgccgggcaagtccagagcattagcagttatttaaattgggtatcagcagaaaccagg
aaagcccctaacctcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtgggtcccatcaagat
tcagtggcagtggtatctgggacagatttcactctcaccatcagcagctctgcaacctgaaga
ttttgcaacttactactgtcaacagagttacagtacccccatcaccttcggccaagggaca
cgactggagattaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatg
agcagttgaaatctggaactgcctctgtgtgtgctgctgaataacttctatcccagaga
ggccaaagtacagtggaaggtggataaacgcc

176 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGRLEIK

15

Anticuerpo U1-34

177 ADN de la Cadena Pesada:

accatggactggacctggagggtccttttcttgggtggcagcagcaacaggtgcccactccca
ggttcagctgggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggtctcct
gcaaggcttctgggttacacctttaccaactatgggtatcagctgggtgcggcaggcccttggg
caagggcttgagtggtatgggatggatcagcgttacgatgggttacagaaactatgcacagaa
gctccagggcagagtcacccatgaccacagacacatccacgaccactgcctacatggagctga
ggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgagagatgttcaagactacgg
gactacgactactttgactactggggccagggaaccctgggtcaccgtctcctcagcttccac
caagggcccatccgtcttccccctgggtgccctgctccaggagcacctccgagagcacagccg
ccttgggctgcttgggtcaaggactacttccccgaaccg

178 Proteína de la Cadena Pesada

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFITNYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYDGYRNYA
QKLQGRVTMTTDTSTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDVQDYGDYDFDYWGQGLTVTVSS

179 ADN de la Cadena Ligera:

cagctcctggggctcctgctactctggctccgaggtgccagatgtgacatccagatgaccc
agtctccatcctcctctgtctgcatctgttaggagacagagtcacccatcacttgcgggcaag
tcagagcattagcagttatttaaattgggtatcagcagaaaccagggaagccccaaacctc
ctgatctatgtctgcatccagtttgcagagtggggtcccatcaagattcagtggcagtggtat
ctgggacagatttactctcaccatcagcagctctgcaacctgaagatttgcgaacttacta
ctgtcaacagagttacagtagccccatcaccttgggccaagggaacgactggagattaaa
cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctg
gaactgcctctgttgtgtgctgtgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtg
gaaggtggataaacgcc

180 Proteína de la Cadena Ligera:

DIQMTQSPFSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGRLEIK

Anticuerpo U1-1

181 ADN de la Cadena Pesada:

catctgtgggttcttccctcctgctgggtggcagctcccagatgggtcctgtcccagggtgcagc
tgcaggagtcggggccaggactgggtgaagccttcacagaccctgtccctcactgcactgt
ctctgggtggctccatcaacagtggtgattactactggagctgga tccgccagcaccagg
aagggcctggagtggtatgggtacatctattacagtgggagcacctactacaaccgtccc
tcaagagtcgagttacccatctcagtagacacgtctagaaccagttctccctgaagctgag
ctctgtgactgcccgggacacggccgtgtattactgtgagagagcagattacgatttttgg
agtgggttactttgactactggggccagggaaccctgggtcacgtctcctcagcctccacca
agggcccatcggtcttccccctggcacccctcctccaagagcacctctgggggcacaacggc
cctgg

182 Proteína de la Cadena Pesada

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSINSGDYYSWIRQHPGKLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGLTVTVSS

183 ADN de la Cadena Ligera:

atgaggggtccctgctcagctccctggggctcctgctgctctgggttcccaggtgccaggtgtga
catccagatgaccagctcccatccctcctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca
cttgcgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctgggtatcagcagaaaccagggaaa
gcccctaagcgccctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcag
cggcagtggtatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttg
caacttattactgtctacagcataatagttaccogtggagcttcggccaagggaccaaggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccggccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttggtgctgctgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtgggaagtggtataacgc

184 Proteína de la Cadena Ligera

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGIKNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGGGTKVEIK

5 Anticuerpo U1-3

185 ADN de la Cadena Pesada:

tggttcttctcttctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgcagga
gtcggggcccaggactgggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctggtg
gctccatcagcagtggtgggtactactggagctggatccgccagcaccaggaagggcctg
gagtggtattgggtacatctattacagtgggagcacctactacaaccctgcccctcaagagtgc
agttaccatatcagtagacacgtctaaagaccagttctccctgaagctgagctctgtgactg
ccgcgacacggccgtgtattactgtgcgagagatggctatgatagtagtggttattaccac
ggctactttgactactggggccagggaaccctgggtaccctctcctcagcctccaccaaggg
cc

186 Proteína de la Cadena Pesada

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDGYDSSGYYHGYFDYWGQGLT
VSS

10 187 ADN de la Cadena Ligera:

H3_130_1N1K

caggtcttcatcttctctgttgctctggatctctgggtgcctacggggacatcgatgaccc
agtctccagactccctggctgtgtctctgggcgagagggccaccatcaactgcaagtcacg
ccagagtgtttttatcagctccaacaataagaactacttagcttgggtaccagcagaaacca
ggacagcctccctaagctgctcatttactgggcattaccgggaatccgggggtccctgacc
gattcagtggcagcgggtctgggacagatttactctcaccatcagcagcctgcaggctga
agatgtggcagtttattactgtcagcaatattatagtaactccgctcactttcggcggagg
accaaggtggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccggcatctg
atgagcagttgaaatctggaactgcctctgttggtgctgctgaataacttctatcccag
agaggccaaagtacagtgggaagtggtataacgc

188 Proteína de la Cadena Ligera:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPLLIYWASTRE
SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYSTPLTFGGGTKVEIK

Anticuerpo U1-4

H3_133_1N1G1

189 ADN de la Cadena Pesada

ctgtgggttcttctctctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccagggtgcagctgca
ggagtcggggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcactgcactgtctctg
gtggctccatcagtagtggtgattactactggagctggatccgccagcaccaggggaagggc
ctggagtggaattgggtacatctattacagtgggagcaccctactacaaccctgccctcaagag
tcgagttaccatatacagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagttgagctctgtga
ctgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagccgattacgatttttgagtggttat
tttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcccatc
ggtcttccccctggcaccctc

5 190 Proteína de la Cadena Pesada

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGLTVTVSS

191 ADN de la Cadena Ligera

H3_133_1N1K

gtgcccgcctcagcgccctggggctcctgctgctctggttcccagggtgccaggtgtgacatcc
agatgaccagcttccatccctcctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttg
ccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctggatcagcagaaaccagggaaagcc
cctaagcgccctgactatgctgcatccagtttgcaaagtgggggtcccatcaagggtcagcg
gcagtggaatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttgc
aacttattactgtctacagcataataattaccctggacggttcggccaagggaaccaagggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccggccatctgatgagcagb
tgaaatctggaactg

10 192 Proteína de la Cadena Ligera

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNNYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-5

193 ADN de la Cadena Pesada:

H3_138_1N1G1

tgggtcttctctctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccagggtgcagctgcagga
gtcggggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcactgcactgtctctggtg
gtccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcaccaggggaagggcctg
gagtggaattgggtacatctattacagtgggagcaccctactacaaccctgccctcaagagtcg
agttaccatatacagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgactg
ccgcggacacggccgtgtatttctgtgcgagagccgattacgatttttgagtggttatattt
gactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcc

15

194 Proteína de la Cadena Pesada

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYN
PSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARADYDFWSGYFDYWGQGLTVTVSS

195 ADN de la Cadena Ligera:

H3_138_1N1K

atgagggtccccgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgtga
catccagatgaccaggtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca
cttgcggggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctgggtatcagcagaaaccaggga
gccccctaaagcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtgggtcccatcaaggttcag
cggcagtggtatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttg
caacttattactgtctacagcataatacttaccctgggacgttcggccaagggaaccaaggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttgtgtgctgctgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtgggaaggtggataacgc

5 196 Proteína de la Cadena Ligera

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNTYPTWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-6

197 ADN de la Cadena Pesada:

H3_162_1N1G1

tggttcttctcttctgctgggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgcagga
gtcggggcccaggactgggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctgggtg
gctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgcccagcaccaggggaagggcctg
gagtggtattgggtacatctattacagtgaggacactactacaaccctgcctcaagagtcg
agttaccatatcagtagacacgtctaaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgactg
ccgcggaacacggcctgtatttctgtgctgagagccgattacgatttttggaatggttatttt
gactactggggccagggaaccctggtcacctgtctcctcagcctccaccaagggcc

10

198 Proteína de la Cadena Pesada

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKLEWIGYIYYSGSTY
YNFSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARADYDFWNGYFDYWGGTLVTV
SS

199 ADN de la Cadena Ligera:

H3_162_1N1K

atgagggtccccgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgtga
catccagatgaccaggtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca
cttgcggggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctgggtatcagcagaaaccaggga
gccccctaaagcctgatctatgctgcttccagtttgcaaagtgggtcccatcaaggttcag
cggcagtggtatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttg
caacttattactgtctacagcataatacttaccctgggacgttcggccaagggaaccaaggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttgtgtgctgctgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtgggaaggtggataacgc

15

200 Proteína de la Cadena Ligera

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNTYPTWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-8

201 ADN de la Cadena Pesada:

H3_174_1N1G1

ttggtggcagcagctacaggcacccacgcccagggtccagctggtacagtcttggggctgaggt
gaagaagcctggggcctcagtggaaggtctcctgcaagggttccggatacacccctcactgaat
tatccatgtactgggtgacagagctcctggaaaagggttgagtggatgggaggttttgat
cctgaagatggtgaaacaaatcagcacagaagtccagggcagagtcacatgaccgagga
cacatctacagacacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacaaggcctgt
attactgtgcaactgggtggaactacgtcttctgactactggggccagggaaccctggtcacc
gtctcctcagcctccaccaagggtcc

5

202 Proteína de la Cadena Pesada

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMYWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYA
QKFQGRVTMTEDTSTDYAMELSSLRSEDYAVYYCATGWNVYFDYWGQGLVTVSS

203 ADN de la Cadena Ligera:

H3_174_1N1K

ggatccagtggggataattgtgatgactcagttccactctccctgcccgtcacccttgaga
gccggcctccatctcctgcagggtccagtcagagcctcctgcataagtaattggatacaactatt
tggatttggtacctgcagaagccagggtcctccacagctcctgatctatttggattctcat
cgggcctccgggtccctgacaggttcagtgccagtggtcaggcacagattttacactgaa
aatcagcagagtgagggtgaggatgttgggggtttattactgcatgcaagctctacaaactc
cgctcactttcggcggagggtcccaagggtggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtc
ttcatcttcccgccat

10

204 Proteína de la Cadena Ligera

DIVMTQSPLSLPVTPGEPAISCRSSQSLHLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLD SHRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGKVEIK

Anticuerpo U1-11

205 ADN de la Cadena Pesada:

H3_178_1N1G1

tggttcttctctctgctggtggcagctccagatgggtcctgtccaggtgcagctgcagga
gtcggggccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctgggtg
gtccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcaccaggaagggtcctg
gagtggtattgggtacatctattacagtgggagcacctactacaaccggtccctcaagagtgc
agttaccatatcagtagacacgtctaaagaaccagttctcctgaaagctgagctctgtgactg
ccgcggacacggcgtgtatttctgtgacagagccgattacgatttttggagtgggtatttt
gactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggtccatcgag
tcttccccctgg

15

206 Proteína de la Cadena Pesada

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYSWIRQHPGKLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYFCARADYDFWSGYFDYWGQGLVTV
SS

207 ADN de la Cadena Ligera:

H3_178_1N1K

atgagggtccccgctcagctcctggggctcctgctgctctgggtcccaggtgccagggtgtg
acatccagatgaccagctcctcctcctcctgctgctgctgtaggagacagagtcacat
cacttgcgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctgggtatcagcagaaaccagg
aaagccctaagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtgggtcccatcaaggt
tcagcggcagtggtatctgggacaaaattcactctcactatcagcagcctgcagcctgaaga
ttttgcaacttattactgtctacagcataatacttaccgctggagcttcggccaagggacc
aaggtggaaatcagacgaactgtggctgcaccatctgtcttcaatcttcccgccatctgatg
agcagttgaaaatctggaactgcctctgttgtgtgctgctgaaataacttctatcccagaga
ggccaaagtacagtggaaggtggataacgcc

208 Proteína de la Cadena Ligera

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVP
SRFSGSGSGTKFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNTYPWTFGQGTKVEIR

Anticuerpo U1-16

209 ADN de la Cadena Pesada:

H3_221_1N1G1

accatgaaacatctgtggttcttctcctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtccc
aggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcac
ctgcactgtctctggtggctccatcagcagtggtgatctactgagctggatccgcccag
caccaggggaaggcctggagtggttgggtacatctattacagtgaggagcacctactaca
acccgtccctcaagagtcgagttaccatatcagtagacagctctaagaaccagttctccct
gaagctgagctctgtgactgcgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagcggattac
gattttttggagtggttattttgactactggggccagggaatcctgggtcacctctcctcag
cctccaccaaggggcccatcgggtcttccccctggcaccctcctccaagaacacctctggggg
cacagcggccctgggtgctgctggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacggtgtcctgg
aactcaggcgccctg

210 Proteína de la Cadena Pesada

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWQQILVTVSS

211 ADN de la Cadena Ligera:

H3_221_1N1K

atgagggtccccgctcagctcctggggctcctgctgctctgggtcccaggtgccagggtgtg
gacatccagatgaccagctcctcctcctcctgctgctgctgtaggagacagagtcacc
atcacttgcgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctgggtatcagcagaaacca
gggaaagccccctaagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtgggtcccatca
agggttcagcggcagtggtatctgggacagaaatcactctcacaatcagcagcctgcagcct
gaagattttgcaacttattactgtctacagcataatagttaccgctggagcttcggccaa
gggaccaaggtggaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcaatcttcccgcca
tctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgctgctgaaataacttctat
cccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcc

212 Proteína de la Cadena Ligera

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-17

213 ADN de la Cadena Pesada:

H3_224_1N1G1

tggttcttccctctgctgggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgcagg
agtcggggcccaggactgggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctgg
tggctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcaccaggaagggc
ctggagtggtatggatacatctattacagtgggagcacctactacaattcgtccctcaaga
gtcgagttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctctgt
gactgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagcggattacgatttttggagtggg
tattttgactactggggccagggaaccctgggtcacctgtctctcagcctccaccaagggcc
catcg

5 214 Proteína de la Cadena Pesada

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGGTLTVTVSS

215 ADN de la Cadena Ligera:

H3_224_1N1K

ggtgccagggtgtgacatccagatgacccagttctccatccctcctgtctgcactctgtaggag
acagagtcaccatcacttgcggggcaagtcagggaattagaaatgatttaggttggtatca
gcagaaacctgggaaagcccttaagcgctgatctatgtctgcattccagtttgcaaagtggg
gtcccatcaagggttcagcggcagtggtatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcc
tgcagcctgaagattttgcaacttattactgtctacagcacaatagttaccctggacgtt
cgccaagggaaccaagggtggaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttc
ccgcca

10 216 Proteína de la Cadena Ligera

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-18

217 ADN de la Cadena Pesada:

H3_227_1N1G1

aggttcttccctctgctgggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgcagg
agtcggggcccaggactgggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctgg
tggctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcaccaggaagggc
ctggagtggtatggatacatctattacagtgggagcacctactacaaccctccctcaaga
gtcgagttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctctgt
gactgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagcggattacgatttttggagtggg
tattttgactactggggccagggaaccctgggtcacctgtctctcagcctccaccaagggcc
catcggtcttccctcctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctggg
ctgcctgggtcaaggactacttcccgaaccgggtgacgggtgtctgtggaactcaggcgccct

15

218 Proteína de la Cadena Pesada

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLXSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGGTLTVTVSS

219 ADN de la Cadena Ligera:

H3_227_1N1K

atgaggggtcccccgtcagctcctggggctcctgctgctctgggtcccagggtgccagggtgtga
catccagatgaccaggtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca
cttgccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctgggtatcagcagaaaccaggga
gcccctaagcgctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtgggggtcccatcaagggttcag
cggcagtggtatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttg
caacttattactgtctacagcataatagttaccggtggacgttcggccaagggaaccaagggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccggcatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgtgtgtgctgctgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtggaaaggtggataacg

220 Proteína de la Cadena Ligera

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIKNDLGWYQQKPKAPKRLIYAASSLQSGVPS
5 RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-33

221 ADN de la Cadena Pesada:

H4_14_1N1G4

ctgtgggtctcttctctctgtctgggtggcagctcccagatgggtctctgtcccagggtgcagctgc
aggagtccggcccaggactgggtgaagccttcacagaccctgtccctcactgcactgtctc
tgggtggctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccggccagcaccagggaag
ggcctggagtggtattgggtacatctattacagtgggagcacctactacaaccgctccctca
agagtgcagttaccatgtcagtagacacgtcttaagaaccagttctccctgaagctgagctc
tgtgactgcgcggacacggcctgtattactgtgcgagagccgattacgatttttgaggt
ggtcactttgactgctggggccagggaaccctggteaccgtctctcagcttccaccaagg
gcccctccgtcttcccc

10 222 Proteína de la Cadena Pesada

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGHFDCWGQGTILVTVSS

223 ADN de la Cadena Ligera:

H4_14_1N1K

atgaggggtcccccgtcagctcctggggctcctgctgctctgggtcccagggtgccagggtgtga
catccagatgaccaggtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca
cttgccgggcaagtcagggcattagagatgatttaggctgggtatcagcagaaaccaggga
gcccctaagcgctgatctatgctgaatccagtttgcaaagtgggggtcccatcaagggttcag
cggcagtggtatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttg
caacttattactgtctacagcatcatagttaccggtggacgttcggccaagggaaccaagggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccggc

15 224 Proteína de la Cadena Ligera

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIKDDLGWYQQKPKAPKRLIYAESSLQSGVPSR
FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Anticuerpo U1-29

225 ADN de la Cadena Pesada:

H4_107_1N1G4

tggtcagctgggttttccctcgttgctcttttaagaggtgtccagtgtcaggtgcagctgg
tggagtctgggggagggcgtggccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcgtc
tggattcacccttcaatagctatgacatgcactgggtccgcccaggtccaggcaaggggctg
gagtgggtggcagttatatgggtatgatggaagtaataaatactatgcagactccgtgaagg
gccgattcaccatctctagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaa tgaacagcct
gagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagaccgcttgtgtactaatgggtga
tgctatgaagactacggtatggacgtctggggccaagggaccacgggtcaccgtctcctcag
cttcaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgtccagagcaccctccgagag
cacagccgcccctgggc

5 226 Proteína de la Cadena Pesada

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNSYDMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSNKYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLCTNGVCYEDYGMDVWGQGTTV
TVSS

227 ADN de la Cadena Ligera:

H4_107_1N1K

atgaggggtccctgctcagctcctggggctcctgctgctctggtctcaggtgccagatgtga
catccagatgaccaggtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca
cttgccaggcgagtcaggacattagcaactatttaaattgggtatcagcagaaaccaggga
gccccaaaggtcctgatctacgatgcacccaatttggaacaggggtcccatcaaggttcag
tggaagtggatctcgggacagattttactttcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttg
caacatattactgtcaacactatgatactctcccgtcactttcggcgaggggaccaaggtg
gagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcacatctcccgccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttctgtgtgctcgtgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtgg

10

228 Proteína de la Cadena Ligera

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPKAPKVLIIYDASNLETGVPSR
FSGSGSGTDFTFTISSLPEDVATYYCQHYDTLP LTFGGGTRKVEIK

Anticuerpo U1-30

229 ADN de la Cadena Pesada:

15 H4_116_1_1N1G4

ggactgtgcaagaacatgaaacacctgtggttcttccctcctgctgggtggcagctcccagatg
ggctcctgtccaggtgcagctgcaggtcggggccaggactgggtgaagcctttacagaccc
tgctccctcactgcactgtctctgtggctccatcagcagtggtgattactactggagctgg
atccgccagcaccaggggaagggcctggagtggattgggtacatctattacagtgggaccac
ctactacaaccctgcctcaagagtcgaggtaccatatacgtagacacgtctaagaaccagt
tcgcccctgaagctgaactctgtgactgcgcgggacacggccgtgtattactgtgcgagagcc
gattacgatttttgaggtgggtattttgactactggggccagggaacccctgggtcaccgtctc
ctcagcttccaccaagggcccatccgtcttccccctgg

230 Proteína de la Cadena Pesada

QVQLQESGPGLVKPLQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGTTY
NPSLKSRVTISVDTSKNQFALKLNSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGLVTVSS

231 ADN de la Cadena Ligera:

H4_116_1_1N1K

atgagggtccctgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccagggtgccagggtgtg
acatccagatgacccagtcctccatcctcctgctgctgcatctgtaggagacagagtcacccat
cacttgccgggcaggtcagggcattagaaatgatttaggctgggtatcagcagaaaccaggg
aaagccctcagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtgggtgccatcaagggt
tcagcggcagtggtatctgggacagaattctctctcacaatctccagcctgcagcctgaaga
ttttgcaacttattactgctacagcataatagttaccggtggacgttcggccaagggacc
aagggtggaaatcaaacgaactgtggtgcaccatctgtcttcatcttcccggcatctgatg
agcagttgaaatctggaactgcctctgtgtgtgctgctgaataacttctatcccagaga
ggccaaagtacagtggagggtggataacgcccttccaatcggg

5

232 Proteína de la Cadena Ligera

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRAGQGIRNDLGWYQQKPGKAPQRLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTEFSLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Lista de secuencias

Cebador (SEQ ID N°: 233): CGGGATCCATGTCCTAGCCTAGGGGC

10 Cebador (SEQ ID N°: 234): GCTCTAGATTAATGATGATGATGATGATGTTGTCCTAAA

Tabla de secuencias de CDR

Cadena de Ab	Pat. ID:	CDR1	CDR2	CDR3
pesada	U1-1	GGINSBGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
pesada	U1-2	GGSISSBGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLRS	ADYDFWSGYFDY
ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNGYPWT
pesada	U1-3	GGSISSGGYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	DGYDSSGYYHGYFDY
ligera		KSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QQYYSTPLT
pesada	U1-4	GGSISSBGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNNYPWT
pesada	U1-5	GGSISSBGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNTYPWT
pesada	U1-6	GGSISSBGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWNGYFDY
ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNTYPWT
pesada	U1-7	GGSISSBGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
ligera		RASQDIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
pesada	U1-8	GYTLTELSMY	GFDPEDGETIYAQKFQG	GWNYVFDY
ligera		RSSQSLHNSNGYNYLD	LDSHRAS	MQALQTPLT
pesada	U1-9	GGSISSBGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWNGYFDY
ligera		RASQDIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
pesada	U1-10	GGSISSBGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY

ES 2 743 229 T3

Cadena de Ab	Pat. ID:	CDR1	CDR2	CDR3
ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNNYPWT
pesada	U1-11	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNTYPWT
pesada	U1-12	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNNYPWT
pesada	U1-13	GGSISSGGYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	EDDGMDV
ligera		RSSQSLHSHNGYNYLE	LGSNRAS	MQALQTPIT
pesada	U1-14	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNTYPWT
pesada	U1-15	GGSVSSGGYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	DGDVDTAMVDAFDI
ligera		RASQSLSGNYLA	GASSRAT	QQYDRSPLT
pesada	U1-16	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
pesada	U1-17	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNSSLKS	ADYDFWSGYFDY
ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
pesada	U1-18	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
pesada	U1-19	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	GDYDFWSGEFDY
ligera		secuencia no disponible		
pesada	U1-20	GGSISSGGYYWS	YIYDSGSTYYNPSLKS	DQGQDGYSYGYGYYYGMDV
ligera		QASQDISNYLN	VASNLET	QQCDNLPLT
pesada	U1-21	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
ligera		RASQDIRNDLG	AASRLQS	LQHNSYPWT
pesada	U1-22	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQN	LQHNSYPWT
pesada	U1-23	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
pesada	U 1-24	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWNGYFDY
ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNNYPWT
pesada	U1-25	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQN	LQHNSYPWT
pesada	U1-26	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDF
ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNGYPWT
pesada	U1-27	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDF
ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNGYPWT
pesada	U1-28	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDS
ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNGYPWT
pesada	U1-29	GFTFNSYDMH	VIWYDGSNKYYADSVKG	RLCTNGVCYEDYGMDV
ligera		QASQDISNYLN	DASNLET	QHYDTLPLT
pesada	U1-30	GGSISSGDYYWS	YIYYSGTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
ligera		RAGQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
pesada	U1-31	GYTFTNYGIS	WISAYDGYRNYAQKLQG	DVQDYGDYDYFDY
ligera		RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPIT

Cadena de Ab	Pat. ID:	CDR1	CDR2	CDR3
pesada	U1-32	GGSISSGDYYWS	YIYYSGTTYYNPSLKS	ADYDFWSGYFDY
ligera		RAGQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
pesada	U1-33	GGSISSGDYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	ADYDFWSGHFDC
ligera		RASQGIRDDL	AESSLQS	LQHHSYPWT
pesada	U 1-34	GYTFTNYGIS	WISAYDGYRNYAQKLQG	DVQDYGDYDYFDY
ligera		RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPIT
pesada	U1-35	GFTFSDYYMS	YISSSGNNIYHADVKG	ERYSGYDDPDGFDI
ligera		QASQDISNYLS	DASNLET	QQYDNPPCS
pesada	U1-36	GGSISSGYYYWS	YIYYSGTTYYNPSFKS	ADYDFWSGHFDF
ligera		RASQGIRNDLG	AASSLQS	LQHNSYPWT
pesada	U1-37	GYTFTSYGIS	WISAYDGHTNYAQKLQG	DPHDYSNYEAFDF
ligera		RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPIT
pesada	U1-38	GFSLSSTSGVGVG	LIYWNDDKRYSPSLKS	RDEVRGFDY
ligera		RSSQSLVYSDGYTYLH	KVSNWDS	MQGAHWPI
pesada	U1-39	GFTVSSNYMS	VIYSGGSTYYADSVKG	GQWLVD
ligera		RSSQSLLSHNGYNYLD	LGHRAS	RQALQTPLT
pesada	U1-40	GGSISSGGYYWS	YIYSSGSTYYNPSLKS	DRELELYYYYYGMDV
ligera		RSSQSLLSHNGYNYLD	LGSNRAS	MQALQTPLT
pesada	U1-41	GGSISSGGYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	DRELEGYSNYYGVDV
ligera		RASQAISNYLN	AASSLQS	QQNNSLPIT
pesada	U1-42	GYSFTSYWIG	IIPGDS TRYSPSFQG	HENYGDYNY
ligera		RASQSIRSYLN	AASSLQS	QQSNGSPLT
pesada	U1-43	GGSISSGGYYWS	YIYYSGSTYYNPSLRS	DREREWDYDGPQGMVDV
ligera		RASQSISSYLH	AASSLQS	QQSYSNPLT
pesada	U1-44	GYSFTSYWIG	IIPGDS TRYSPSFQG	HENYGDYNY
ligera		RASQSIRSYLN	AASSLQS	QQSISPLT
pesada	U 1-45	GYTFTSYDIN	WMNPNSGDTGYAQVFQG	FGDLPYDYSYEWFDV
ligera		RASQSISSYLN	AASSLQS	QQSYSTPLT
pesada	U1-46	GDSVSSNSAAWN	RTYYRSKWYNDYAVSVKS	DLYDFWSGYPYYGMDV
ligera		secuencia no disponible		
pesada	U1-47	GDSVSSNSAAWN	RTYYRSKWYNDYAVSVKS	DYSGSGFYYYGMDV
ligera		RASQSISSYLN	AASNLS	QQSYSTPRT
pesada	U1-48	GGSISSYYWS	HIYTSGSTNYNPSLKS	EAIFGVGPYYYGMDV
ligera		secuencia no disponible		
pesada	U1-49	GYTFTGYMH	WINPNIGGTNCAQKFQG	GGRYSSWSYYYGMDV
ligera		KSSQSLLSGDTYLY	EVSNRFS	MQSMQLPIT
pesada	U1-50	GGSVSSGGYYWS	YIYYSGSTNYNPSLKS	GGDSNYEDYYYGMDV
ligera		RASQSISIYLH	AASSLQS	QQSYTSPIT
pesada	U1-51	GGSISSYYWS	YIYYSGSTNYNPSLKS	DSSYYDSSGYLYYYAM DV
ligera		KSSQSVLYSSNNKNYLA	WASTRES	QQYTTPLT
pesada	U1-52	GGSISSGGYYWS	NIYYSGSTYYNPSLKS	GGTGTNYYYGMDV
ligera		RASQSVSSSYLA	GASSWAT	QQYGSSPLT
pesada	U1-53	GFTFSIYSMN	YISSSSSTIYYADSVKG	DRGDFDAFDI

Cadena de Ab	Pat. ID:	CDR1	CDR2	CDR3
ligera		QASQDITNYLN	DASNLET	QQCENFPIT
pesada	U1-55.1	GGSVSSGGYYWN	YINYSGSTNYNPSLKS	DRELELYYYYYGMDV
ligera		will be same as U1-55		
pesada	U1-55	will be same as U1-55.1		
ligera		RSSQSLLYSNGYKYLD	LGSNRAS	MQALQTPIT
pesada	U1-57.1	will be same as U1-57		
ligera		RSSQSLLYSNGYKYLD	LGSNRAS	MQALQTPIT
pesada	U1-57	GGSVSSGGYYWN	YINYSGSTNYNPSLKS	DRELELYYYYYGMDV
ligera		will be same as U1-57.1		
pesada	U 1-58	GFTFSSYGMH	VIWYDGSNKYYADSVKG	AARLDYYYYGMDV
ligera		RASQSINSYLN	GASGLQS	QQSYSSPLT
pesada	U1-59	GGSFSGYYWS	EINHSGSTNYNPSLKS	DKWTWYFDL
ligera		RSSQSVLYSSSNRNYLA	WASTRES	QQYYSTPRT
pesada	U1-61.1	GVSISGGYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	DSESEYSSSSNYGMDV
ligera		RASQTISSYLN	AASSLQG	QQSYSNPLT
pesada	U1-61	GVSISGGYYWS	YIYYSGSTYYNPSLKS	DSESEYSSSSNYGMDV
ligera		will be the same as U1-61.1		
pesada	U1-62	GYSFTSYWIG	IIYPGDS TRYSPSFQG	QMAGNYYYYGMDV
ligera		RASQSVISIYLA	GASSRAT	QQYGSSPCS

Listado de secuencias

<110> U 3 Pharma AG Amgen Inc.

<120> Anticuerpos dirigidos a HER-3 y usos de los mismos

5 <130> 33091P EP-WO-1

<140> PCT/EP2006/012632

< 141> 2006-12-29

<150> US60/755103

< 151> 2005-12-30

10 <160> 582

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

< 211> 342

< 212> ADN

15 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 1

```
gaggtgcagc tggaggagtc tggaggagtc ttgatccagc ctgggggggc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctgggtt caccgtcagt agcaactaca tgagctgggt ccgccaggct      120
ccaggggaagg ggctggattg ggtctcagtt atttatagcg gtggtagcac atactacgca      180
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctt      240
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtgtatt actgtgagag agggcagtg      300
ctggacgtct ggggccaagg gaccacggtc accgtctcct ca                          342
```

5 <210> 2

< 211> 114

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> Anticuerpo

<400> 2

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

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

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

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

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

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

Arg Gly Gln Trp Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100    105    110

Ser Ser
```

<210> 3

15 < 211> 336

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

5 <400> 3

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc    60
atctcctgca ggtcaagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg    120
tacctgcaga ggccagggca gtctccacaa ctctgttctt atttgggttt tcatcgggcc    180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc    240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca ggcaagctct acaaactccg    300
ctcactttcg gcggagggac caagggtggag atcaaa                                336
```

<210> 4

< 211> 112

< 212> PRT

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 4

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

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

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

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

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

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

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
15           100          105          110
```

<210> 5

< 211> 374

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> Anticuerpo

<400> 5

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60
acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc	120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attccagtgg gagcacctac	180
tacaaccgt ccttcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat	300
aggggaactgg aactttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg	360
gtcaccgtct cctc	374

<210> 6

< 211> 124

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 6

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

15

ES 2 743 229 T3

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 7

< 211> 336

< 212> ADN

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 7

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc	60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg tatagtaatg gatacaacta tttggattgg	120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc	180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc	240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acaaactccg	300
ctcacttttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa	336

10 <210> 8

< 211> 112

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

<400> 8

ES 2 743 229 T3

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

<210> 9

< 211> 357

5 < 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 9

cagatcacct tgaaggagtc tggctcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg	60
acctgcacct tctctgggtt ctactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt	120
cagccccag gaaaggccct ggactggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgc	180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccaggtg	240
gtccttaciaa tgaccaacat ggatcttggtg gacacagcca catattactg tgtacacaga	300
10 gacgaagttc gaggggtttga ctactggggc caggggaacc tggtcaccgt ctctca	357

<210> 10

< 211> 119

< 212> PRT

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> Anticuerpo

ES 2 743 229 T3

<400> 10

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

<210> 11

5 < 211> 336

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

10 <400> 11

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gatacaccta cttgcattgg 120
 tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgccttattt ataaggtttc taactgggac 180
 tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
 agcaggggtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagggtgc aactggccg 300
 atcaccttcg gcccaaggac acgactggag attaaa 336

<210> 12

< 211> 112

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 12

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Tyr Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

5 Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

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

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

<210> 13

< 211> 374

< 212> ADN

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 13

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgggt actactggag ctggatccgc	120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggatcatct attacagtgg gagcacctac	180
tacaaccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtatttctg tgcgagagat	300
cgggaaacttg agggttactc caactactac ggtgtggacg tctggggcca agggaccacg	360
gtcaccgtct cctc	374

15 <210> 14

< 211> 124

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> Anticuerpo

<400> 14

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Gly Tyr Ser Asn Tyr Tyr Gly Val
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 15

10 < 211> 321

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

15 <400> 15

ES 2 743 229 T3

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca ggccattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttctacttca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag aataatagtc tcccgatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 16

< 211> 107

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 16

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

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

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

<210> 17

< 211> 354

< 212> ADN

< 213> Artificial

15 <220>

ES 2 743 229 T3

< 223> Anticuerpo

<400> 17

```
gagggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccgggggagtc tctgaagatc      60
tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg      120
cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac      180
agccccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac      240
ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatgaa      300
aactacggtg actacaacta ctggggccag ggaaccttg taccgtctc ctca              354
```

<210> 18

5 < 211> 118

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

10 <400> 18

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

<210> 19

< 211> 321

15 < 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 19

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattcgc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcttccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg cactttactg ctgtcaacag agtaacgggt ccccgctcac tttcggcgga 300
5 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 20

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

10 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 20

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

15 <210> 21

< 211> 380

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

5 <400> 21

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc    60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc    120
cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggatcatct attacagtgg gagcacctac    180
tacaaccctg ccttcaggag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc    240
tccttgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat    300
agagagagag agtgggatga ttacggtgac cccaaggta tggacgtctg gggccaaggg    360
accacggtca ccgtctcctc                                         380
  
```

<210> 22

< 211> 126

< 212> PRT

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 22

```

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
          20          25          30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50          55          60
  
```

ES 2 743 229 T3

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Arg Glu Trp Asp Asp Tyr Gly Asp Pro Gln
100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 23

< 211> 321

< 212> ADN

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 23

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttac attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatccatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagtag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta acccgctcac tttcggcgga	300
gggaccaagg tggagatcca a	321

10 <210> 24

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

<400> 24

ES 2 743 229 T3

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

<210> 25

< 211> 354

5 < 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 25

gagggtgcagc	tggtgcagtc	tgagcagag	gtgaaaaagc	ccggggagtc	tctgaagatc	60
tcctgtaagg	gttctggata	cagctttacc	agctactgga	tcggctgggt	gcgccagatg	120
cccgggaaag	gcctggagtg	gatggggatc	atctggcctg	gtgactctga	taccatatac	180
agcccgctct	tccaaggcca	ggcaccatc	tcagccgaca	agtccatcag	caccgcctac	240
ctgcagtgga	gcagcctgaa	ggcctcggac	accgccatgt	attactgtgc	gagacatgaa	300
10 aactacggtg	actacaacta	ctggggccag	ggaaccctgg	tcaccgtctc	ctca	354

<210> 26

< 211> 118

< 212> PRT

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> Anticuerpo

ES 2 743 229 T3

<400> 26

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

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

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

Gly Ile Ile Trp Pro Gly Asp Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27

5 <211> 321

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

10 <400> 27

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattcga agttatttaa attggtatca gcagaaaccg	120
gggaatgccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg cactttacta ctgtcaacag agtatcagtt ccccgctcac tttcggcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa a	321

<210> 28

<211> 107

<212> PRT

ES 2 743 229 T3

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 28

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

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

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

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

5 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

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

<210> 29

< 211> 374

< 212> ADN

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 29

caggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggata	caccttcacc	agttatgata	tcaactgggt	gcgacaggcc	120
actggacaag	ggcttgagtg	gatgggatgg	atgaacccta	acagtgggtga	cactggctat	180
gcacaggtgt	tccagggcag	agtcaccatg	acctggaaca	cctccataag	cacagcctac	240
atggaactga	gcagcctgag	atctgaggac	acggccgtgt	attactgtgc	gagatttggg	300
gatctcccgt	atgactacag	ttactacgaa	tggttcgacc	cctggggcca	gggaaccctg	360
gtcaccgtct	cctc					374

15 <210> 30

< 211> 124

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> Anticuerpo

<400> 30

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

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

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Trp Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Phe Gly Asp Leu Pro Tyr Asp Tyr Ser Tyr Tyr Glu Trp Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 31

10 < 211> 321

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

15 <400> 31

ES 2 743 229 T3

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagcca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagagacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgca gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccgctcac ttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 32

< 211> 107

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 32

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

<210> 33

< 211> 386

< 212> ADN

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 33

```
caggtagcagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc    60
acctgtgcc a tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg    120
cagtcctccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat    180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac    240
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca    300
agagatctct acgatttttg gagtgggtat ccctactact acggtatgga cgtctggggc    360
caagggacca cggtcaccgt ctcttc    386
```

<210> 34

5 < 211> 128

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

10 <400> 34

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20     25     30
Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35     40     45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50     55     60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65     70     75     80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85     90     95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Tyr
100    105    110
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115    120    125
```

<210> 35

< 211> 383

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> Anticuerpo

<400> 35

```
caggtagcagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc      60
acctgtgccca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg      120
cagtcccatat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtgggat      180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac      240
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca      300
agagattact atggttcggg gagtttctac tactactacg gtatggacgt ctggggccaa      360
gggaccacgg tcaccgtctc ctc                                             383
```

<210> 36

< 211> 127

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 36

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

15

ES 2 743 229 T3

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 37

< 211> 321

< 212> ADN

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 37

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaaggctct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggtatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctcggac gttcggccaa	300
gggaccaagg tggaaatcaa a	321

10 <210> 38

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

<400> 38

ES 2 743 229 T3

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

<210> 39

< 211> 371

5 < 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 39

cāgg̃tgcaḡc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcgagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc	120
gccggaagg gactggagtg gattgggcat atctatacca gtgggagcac caactacaac	180
ccctccctca agagtcgagt caccatgtca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg	240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agaagcgatt	300
tttgagtggtg gccctacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc	360
accgtctcct c	371

10

<210> 40

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 40

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly His Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Ala Ile Phe Gly Val Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

5 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 41

< 211> 377

< 212> ADN

< 213> Artificial

10 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 41

cagggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggata	caccttcacc	ggctactata	tgcactgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggatgg	atcaacccta	atattggtgg	cacaaactgt	180
gcacagaagt	ttcagggcag	ggtcaccatg	accagggaca	cgtccatcag	cacagcctac	240
atggagctga	gcaggctgag	atctgacgac	acggccgtgt	attactgtgc	gagaggggga	300
cggtagatga	gcagctggtc	ctactactac	tacggtatgg	acgtctgggg	ccaagggacc	360
acggtcaccg	tctcctc					377

<210> 42

< 211> 125

< 212> PRT

< 213> Artificial

5 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 42

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1      5      10     15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20     25     30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35     40     45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ile Gly Gly Thr Asn Cys Ala Gln Lys Phe
50     55     60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65     70     75     80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Ala Arg Gly Gly Arg Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100    105    110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115    120    125

```

10 <210> 43

< 211> 336

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

<400> 43

ES 2 743 229 T3

gatattctga tgaccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60
atctcctgca agtctagtca gagcctcctg cttagtgatg gagggaccta tttgtattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gcctccacag ctctgatct atgaagtttc caaccggttc 180
tctggagtgc cagataggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agccgggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaagtat gcagcttccg 300
atcaccttcg gccaaaggac acgactggaa attaaa 336

<210> 44

< 211> 112

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 44

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Leu Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 45

< 211> 380

< 212> ADN

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> Anticuerpo

ES 2 743 229 T3

<400> 45

```

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc    60
acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgg    120
cagcccccag ggaagggact ggagtggatt gggatatatct attacagtgg gagcaccaac    180
tacaaccctt cctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc    240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgctgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagaggg    300
ggggacagta actacgagga ttactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg    360
accacggtca ccgtctcctc

```

<210> 46

< 211> 126

5 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 46

```

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20          25          30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35          40          45
10

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50          55          60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85          90          95

Cys Ala Arg Gly Gly Asp Ser Asn Tyr Glu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
100         105         110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115         120         125

```

<210> 47

< 211> 321

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 47

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc    60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc atctatttac attggtatca gcagaaacca    120
gggaaagccc ctaagctctt gatctctgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgtca    180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagaag tctgcaacct    240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacactt ccccgatcac cttcggccaa    300
5  gggacacgac tggagattaa a                                           321

```

<210> 48

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

10 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 48

```

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

```

15 <210> 49

< 211> 380

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

5 <400> 49

```
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc    60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc    120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattaca gtgggagcac caactacaac    180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagcacca gttctccctg    240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agattcgagt    300
tactatgata gtagtggtta ttacttatac tactacgcta tggacgtctg gggccaaggg    360
accacggtca ccgtctcctc                                     380
```

<210> 50

< 211> 126

< 212> PRT

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 50

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

15

ES 2 743 229 T3

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys His Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Asp Ser Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 51

< 211> 339

< 212> ADN

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 51

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcca gagggccacc	60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct	120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttctctgggc atctaccgg	180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc	240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatactact	300
cctctcactt tcggccctgg gaccaaagtg gatatcaaa	339

10 <210> 52

< 211> 113

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

<400> 52

ES 2 743 229 T3

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

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

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

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

Lys

<210> 53

5 < 211> 357

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

10 <400> 53

gaggtgcaac tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt atctatagca tgaactgggt ccgccaggct	120
ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtagtagtac catatactac	180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctactgtat	240
ctgcaaata acagcctgag agacgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatagg	300
ggtgacttcg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca	357

<210> 54

< 211> 119

< 212> PRT

15 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 54

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

5

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 55

< 211> 321

< 212> ADN

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 55

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtca ggacattacc aactatttga attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaacagg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttacttttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatataa ctgtcaacag tgtgaaaatt tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 56

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

5 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 56

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35

40

45

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

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

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

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

10 <210> 57

< 211> 336

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

<400> 57

ES 2 743 229 T3

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg tatagtaatg gatacaagta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattattgca tgcaggctct acaaactccg 300
atcaccttcg gcccaaggac acgactggag attaaa 336

<210> 58

< 211> 112

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 58

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

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

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

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

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

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

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

<210> 59

< 211> 374

< 212> ADN

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> Anticuerpo

ES 2 743 229 T3

<400> 59

```
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc    60
acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtgggtggtt actactggaa ctggatccgg    120
cagcccccag ggaagggact ggagtggatt gggatatatca attacagtgg gagcaccaac    180
tacaaccctt ccttcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc    240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgtgctg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat    300
cgagaactgg aactttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg    360
gtcaccgtct cctc                                     374
```

<210> 60

< 211> 124

5 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 60

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20          25          30

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

10 Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
```

50

55

60

```
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65          70          75          80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85          90          95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100         105         110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115         120
```

<210> 61

ES 2 743 229 T3

< 211> 374

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> Anticuerpo

<400> 61

```
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttctgagac cctgtccctc    60
acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtgggtggtt actactggaa ctggatccgg    120
cagcccccag ggaagggact ggagtggatt gggatatatca attacagtgg gagcaccaac    180
tacaaccctt ccttcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc    240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgtgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat    300
cgagaactgg aactttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg    360
gtcaccgtct cctc                                     374
```

<210> 62

< 211> 124

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 62

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
          20          25          30

Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
          35          40          45
```

15

ES 2 743 229 T3

Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 63

< 211> 336

< 212> ADN

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 63

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc	60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtaatg gatacaagta tttggattgg	120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcatgatct atttgggttc taatcgggcc	180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc	240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattattgca tgcaggctct acaaactccg	300
atcaccttcg gccaaaggac acgactggag attaaa	336

10 <210> 64

< 211> 112

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

<400> 64

ES 2 743 229 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 65

< 211> 363

5 < 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 65

cagggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctgggaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cgtctggatt	caccttcagt	agctatggca	tgcactgggt	ccgccaggct	120
ccaggcaagg	ggctggagtg	ggtggcagtt	atatggtatg	atggaagtaa	taaatactat	180
gcagactccg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaatga	acagcctgag	agccgaggac	acggctgtgt	attactgtgc	gagagcagct	300
cgccttgact	actactacgg	tatggacgtc	tggggccaag	ggaccacggt	caccgtctcc	360
10 tca						363

<210> 66

< 211> 121

< 212> PRT

< 213> Artificial

15 <220>

ES 2 743 229 T3

< 223> Anticuerpo

<400> 66

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

5 <210> 67

< 211> 321

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> Anticuerpo

<400> 67

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtctcc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattaac agctatttaa attggtttca gcagaagcca 120
 gggaaagccc ctacagtcct gatctttggt gcatccggtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcaacag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagtt ccccgctcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 68

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

5 <400> 68

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

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

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

Phe Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 69

< 211> 351

10 < 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 69

cagggtgcagc tacagcagtg gggcgagga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgccagccc 120
ccaggggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagaaacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgagag agataagtgg 300
15 acctgggtact tcgatctctg gggccgtggc accctggtca ctgtctcctc a 351

<210> 70

< 211> 117

< 212> PRT

< 213> Artificial

5 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 70

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

10 <210> 71

< 211> 339

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

<400> 71

ES 2 743 229 T3

gacatcgaga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca ggtccagcca gagtgtttta tacagctcca gcaataggaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaccagg acagcctcct aagctgtctca ttactgggc ttctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
cctcggacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaa 339

<210> 72

< 211> 113

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 72

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

10 Lys

<210> 73

< 211> 374

< 212> ADN

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 73

```
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc    60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc    120
cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatg gggaacatct attacagtgg gagcacctac    180
tacaaccctg cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctga gaaccagttc    240
tccctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tatattactg tgcgagaggg    300
ggaactggaa ccaattacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg    360
gtcaccgtct cctc                                     374
```

<210> 74

5 < 211> 124

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

10 <400> 74

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20          25          30

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

Trp Met Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50          55          60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Glu Asn Gln Phe
65          70          75          80

Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85          90          95

Cys Ala Arg Gly Gly Thr Gly Thr Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100         105         110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115         120
```

<210> 75

< 211> 324

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

5 <400> 75

```

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc      60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa      120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gctgggccac tggcatccca      180
aacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag      240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc      300
ggagggacca aggtggagat caaa                                           324

```

<210> 76

< 211> 108

< 212> PRT

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 76

```

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

```

15

<210> 77

< 211> 377

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> Anticuerpo

<400> 77

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctggtgt ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc	120
cagcaccagc ggatgggcct ggagtggatt gggatcatct attacagtgg gagcacctac	180
tacaaccctg cctcaagag tcgagtcacc atatcagaag acacgtctaa gaaccagttc	240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat	300
tccgagtcag agtatagcag ctgctcgaac tacgggtatgg acgtctgggg ccaagggacc	360
acggtcaccg tctcctc	377

<210> 78

< 211> 125

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 78

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly	20	25	30	

15

ES 2 743 229 T3

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Met Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Glu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 79

< 211> 377

< 212> ADN

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 79

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctggtgt ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc	120
cagcaccagc ggatgggcct ggagtggatt gggatcatct attacagtgg gagcacctac	180
tacaaccctt cctcaagag tcgagtcacc atatcagaag acacgtctaa gaaccagttc	240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat	300
tccgagtcgc agtatagcag ctgctgaac tacggtatgg acgtctgggg ccaaggacc	360
acggtcaccg tctctc	377

10 <210> 80

< 211> 125

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

<400> 80

ES 2 743 229 T3

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Met Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Glu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 81

< 211> 321

5 < 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 81

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagaatcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gaccattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaagggtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtgtatc tgggacagat ttcaccctca ccgtcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta acccgctcac tttcggcgga	300
10 gggaccaagg tggagatcaa a	321

<210> 82

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 82

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

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

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

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

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

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

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

<210> 83

< 211> 371

< 212> ADN

< 213> Artificial

10 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 83

gagggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccgggggagtc tctgaagatc	60
tcctgtaagg gttctggata cagttttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg	120
cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac	180
agccccgtcct tccaaggcca ggtcaccatg tcagccgaca agtccatcag taccgcctac	240
ctgcagctga gcagccatga aggcctcgga caccgccatg tattactgtg cgagacagat	300
ggctggaaac tacgtacatc acgggtgac gagacgtcct ggggccaagg gaccacggtc	360
accgtctcct c	371

<210> 84

15 < 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

5 <400> 84

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

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

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

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

Leu Gln Leu Ser Ser His Glu Gly Leu Gly His Arg His Val Leu Leu
85 90 95

Cys Glu Thr Asp Gly Trp Lys Leu Arg Thr Ser Arg Val Ile Glu Thr
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 85

< 211> 324

10 < 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 85

ES 2 743 229 T3

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttatc agcatctact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatcca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcaccgtg cagttttggc 300
 caggggacca aactggagat caaa 324

<210> 86

< 211> 108

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 86

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

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

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

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

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

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

10 Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 87

< 211> 366

< 212> ADN

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> Anticuerpo

ES 2 743 229 T3

<400> 87

```
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc    60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc    120
cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt ggggtacatct attacagtgg gagcacctac    180
tacaaccctg ccttcaggag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc    240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg    300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc    360
tcctca
```

<210> 88

< 211> 122

5 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 88

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

10 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
      20          25          30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
      35          40          45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
      50          55          60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
      85          90          95

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115          120
```

<210> 89

< 211> 322

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

5 <400> 89

```
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc    60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagatacct    120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca    180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcaacag cctgcagcct    240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatgggt acccgtggac gttcggccaa    300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                           322
```

<210> 90

< 211> 107

< 212> PRT

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 90

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

15

<210> 91

ES 2 743 229 T3

< 211> 366

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> Anticuerpo

<400> 91

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc	120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggatacatct attacagtgg gagcacctac	180
tacaaccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg	300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc	360
tcctca	366

<210> 92

< 211> 122

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 92

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

15 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

ES 2 743 229 T3

20

25

30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 93

< 211> 322

< 212> ADN

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 93

gacttccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattcga aatgatttag gctggtatcg gcagaaacct	120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtaggac gttcggccaa	300
gggaccaagg tggaaatcaa ac	322

10 <210> 94

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

ES 2 743 229 T3

<400> 94

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

<210> 95

5 < 211> 366

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

10 <400> 95

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggatacatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccctg cctcaagag tcgagttacc atatcaatag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
 gattacgatt tttggaatgg ttattttgac tactggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 96

< 211> 122

< 212> PRT

15 < 213> Artificial

<220>

ES 2 743 229 T3

< 223> Anticuerpo

<400> 96

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

5 <210> 97

< 211> 321

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> Anticuerpo

<400> 97

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatcg gcagaaacct 120
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtaggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 98

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

5 <400> 98

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

<210> 99

< 211> 366

10 < 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 99

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctacacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggatcatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccgt ccctcaagag tcgacttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagca 300
 gattacgatt tttggagtgg ttactttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
 15 tcctca 366

<210> 100

< 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> Anticuerpo

<400> 100

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20

25

30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 101

10 < 211> 321

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

15 <400> 101

ES 2 743 229 T3

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 102

< 211> 107

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 102

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

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

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

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

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

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

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

<210> 103

< 211> 366

< 212> ADN

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> Anticuerpo

ES 2 743 229 T3

<400> 103

```
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc    60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agtggtgatt actactggag ctggatccgc    120
cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt ggggtacatct attacagtgg gagcacctac    180
tacaaccctg cccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc    240
tccctgaagt tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc    300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc    360
tcctca
```

<210> 104

< 211> 122

5 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 104

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

10 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
      20          25          30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
      35          40          45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
      50          55          60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
      85          90          95

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115          120
```

<210> 105

< 211> 321

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

5 <400> 105

```
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc    60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca    120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca    180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct    240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gttcggccaa    300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                           321
```

<210> 106

< 211> 107

< 212> PRT

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 106

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

15

<210> 107

< 211> 351

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> Anticuerpo

<400> 107

```
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc    60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc    120
cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac    180
tacaaccctg cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc    240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagag    300
gacgacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc a          351
```

<210> 108

< 211> 117

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 108

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

```
15 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
      20      25      30
```

ES 2 743 229 T3

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

<210> 109

< 211> 336

< 212> ADN

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 109

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc	60
atcttcctgca ggtctagtc gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggaatgg	120
tacctgcaga agccagggca gtccccacag ttcattgattt atttggggtc taatcgggcc	180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc	240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactccg	300
atcaccttcg gccaaaggac acgactggag attaaa	336

10 <210> 110

< 211> 112

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

<400> 110

ES 2 743 229 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 111

< 211> 366

5 < 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 111

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc	120
cagtaccag ggaagggcct ggagtggatt ggggtacatct attacagtgg gagcacctac	180
tacaaccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240
tccctgaagc tgaggtctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg	300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc	360
tcctca	366

10

<210> 112

< 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial

15 <220>

ES 2 743 229 T3

< 223> Anticuerpo

<400> 112

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

5 <210> 113

< 211> 322

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> Anticuerpo

<400> 113

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 114

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

5 <400> 114

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

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

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

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

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

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

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

<210> 115

< 211> 372

10 < 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 115

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgg	120
cagccccag ggaagggact ggagtggatt gggatatctt attacagtgg gagcaccaac	180
tacaaccctt cctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc	240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgtgctg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat	300
ggggacgtgg atacagctat ggtcgtatgct tttgatattc ggggccaagg gacaatggtc	360
accgtctcct ca	372

15

<210> 116

< 211> 124

< 212> PRT

< 213> Artificial

5 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 116

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Asp Val Asp Thr Ala Met Val Asp Ala Phe Asp
100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

10 <210> 117

< 211> 324

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

<400> 117

ES 2 743 229 T3

gaaattgtat tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtttaagc ggcaactact tagcctggta ccagcagaag 120
 cctggccagg ctcccaggct catcatctgt ggtgcatcca gcagggccac tggcatcca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac aagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatgata ggtcaccgct cactttcggc 300
 ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 118

< 211> 108

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 118

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Asn
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 119

< 211> 366

< 212> ADN

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 119

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc	120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggatcatct attacagtgg gagcacctac	180
tacaaccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagga	300
gattacgatt tttggagtgg agagtttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc	360
tcctca	366

<210> 120

5 < 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

10 <400> 120

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

<210> 121

< 211> 386

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

5 <400> 121

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc    60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc    120
cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct atgacagtgg gagcacctac    180
tacaaccctg cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc    240
tcctgaagc tgaggtctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat    300
caggggcagg acggatacag ctatggttac ggctactact acggtatgga cgtctggggc    360
caagggacca cggtcaccgt ctcttc                                     386

```

<210> 122

< 211> 128

< 212> PRT

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 122

```

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

```

ES 2 743 229 T3

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Asp Gln Gly Gln Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Tyr
 100 105 110
 Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120 125

<210> 123

< 211> 321

< 212> ADN

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 123

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaaactcct gatctacgtt gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca	180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tgtgataatc tccctctcac tttcggcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa a	321

10 <210> 124

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

ES 2 743 229 T3

<400> 124

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

<210> 125

5 < 211> 365

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

10 <400> 125

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt ggatacatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccctg cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
 gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctc 365

<210> 126

< 211> 121

< 212> PRT

15 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 126

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

<210> 127

< 211> 322

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 127

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggatcgc gcagaaacct 120
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggtatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccggtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 128

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

5 <400> 128

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

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

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

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

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

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

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

<210> 129

< 211> 366

10 < 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 129

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggatcatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaaccctg cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300

gattacgatt tttggagtgg ttatittgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

15 tcctca 366

<210> 130

< 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial

5 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 130

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

10 <210> 131

< 211> 322

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

<400> 131

ES 2 743 229 T3

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac 322

<210> 132

< 211> 107

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 132

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

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

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

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

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

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

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

<210> 133

< 211> 365

< 212> ADN

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> Anticuerpo

ES 2 743 229 T3

<400> 133

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc	120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggggtacatct attacagtgg gagcacctac	180
tacaaccctg cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg	300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaatcct ggtcaccgtc	360
tcctc	365

<210> 134

< 211> 121

5 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 134

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

<210> 135

< 211> 322

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 135

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatattatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
5 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 136

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

10 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 136

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

15 <210> 137

< 211> 366

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

5 <400> 137

```

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc    60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agtggtgatt actactggag ctggatccgc    120
cagcaccacg ggaagggcct ggagtggatt ggggtacatct attacagtgg gagcacctac    180
tacaaccctg ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc    240
tccctgaagt tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc    300
gattacgatt tttggaatgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc    360
tcctca

```

<210> 138

< 211> 122

< 212> PRT

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 138

```

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

```

ES 2 743 229 T3

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

<210> 139

< 211> 321

< 212> ADN

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 139

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gttcggccaa	300
gggaccaagg tggaaatcaa a	321

10 <210> 140

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

ES 2 743 229 T3

<400> 140

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

<210> 141

5 < 211> 366

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

10 <400> 141

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggatcatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
 gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 142

< 211> 122

< 212> PRT

15 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 142

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

<210> 143

< 211> 322

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 143

gacatccagc tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggtatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 144

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

5 <400> 144

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

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

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

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

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

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

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

<210> 145

< 211> 365

10 < 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 145

ES 2 743 229 T3

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagtaccacg ggaagggcct ggagtggtatt ggggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt cccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgggctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtatttctg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac ttctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctc 365

<210> 146

< 211> 121

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 146

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

10

<210> 147

< 211> 322

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 147

```
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc    60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatca gcagaaacca    120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca    180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactcttca caatcagcag cctgcagcct    240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatgggt acccgtggac gttcggccaa    300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                           322
```

5 <210> 148

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> Anticuerpo

<400> 148

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

<210> 149

15 < 211> 365

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 149

5 cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagtaccag ggaagggcct ggagtggatt ggggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt cccccaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgggctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattttctg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac ttctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctc 365

<210> 150

< 211> 121

< 212> PRT

< 213> Artificial

10 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 150

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

<210> 151

< 211> 322

< 212> ADN

< 213> Artificial

5 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 151

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatgggtt acccgtggac gttcggccaa	300
gggaccaagg tggaaatcaa ac	322

<210> 152

10 < 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

15 <400> 152

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

ES 2 743 229 T3

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

<210> 153

< 211> 366

< 212> ADN

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 153

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agtggtgatt actactggag ctggatccgc	120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggggtacatct attacagtgg gagcacctac	180
tacaaccctg ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg	300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tcctggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc	360
tcctca	366

10 <210> 154

< 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

ES 2 743 229 T3

<400> 154

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

<210> 155

5 < 211> 321

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

10 <400> 155

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatca gcagatacct 120
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatgggt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 156

< 211> 107

< 212> PRT

15 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 156

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

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

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

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

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

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

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

<210> 157

< 211> 366

< 212> ADN

< 213> Artificial

10 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 157

cagggttcagc	tggtgcagtc	tgagctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggta	cacctttacc	aactatggta	tcagctgggt	gcggcaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggatgg	atcagcgctt	acgatggta	cagaaactat	180
gcacagaagc	tccagggcag	agtcaccatg	accacagaca	catccacgac	cactgcctac	240
atggagctga	ggagcctgag	atctgacgac	acggccgtgt	attactgtgc	gagagatgtt	300
caagactacg	gtgactacga	ctactttgac	tactggggcc	agggaaaccct	ggtcaccgtc	360
tcctca						366

<210> 158

15 < 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

5 <400> 158

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

<210> 159

< 211> 321

10 < 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 159

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcaggg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccatcac cttcggccaa 300
15 gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 160

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

5 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 160

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

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

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

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

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

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

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

10 <210> 161

< 211> 366

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

<400> 161

ES 2 743 229 T3

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctttacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggatcatct attacagtgg gaccacctac 180
tacaaccctg cccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
gccctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 162

< 211> 122

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 162

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

10

<210> 163

< 211> 322

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 163

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc    60
atcacttgcc gggcaggcca gggcattaga aatgatttag gctggatca gcagaaacca    120
gggaaagccc ctgagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca    180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttctctctca caatctccag cctgcagcct    240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa    300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                           322
```

5 <210> 164

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> Anticuerpo

<400> 164

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

<210> 165

15 < 211> 369

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 165

cagggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtcaagc	ctggagggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	caccttcagt	gactactaca	tgagctggat	ccgccaggct	120
ccaggaagg	ggctggagtg	ggtttcatat	attagtagta	gtggaataa	catataccac	180
gcagactctg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagggaca	acgccaagaa	ctcactgtat	240
ctgcaaataa	acagcctgag	agccgaggac	acggccgtgt	attactgtgc	gagagagaga	300
tatagtggct	acgacgaccc	tgatggtttt	gatatctggg	gcccaaggac	aatgggcacc	360
5	gtctcttca					369

<210> 166

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial

10 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 166

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

<210> 167

< 211> 321

< 212> ADN

< 213> Artificial

5 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 167

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc aactatttaa gttggtttca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatccacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccttca	180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttacttttca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc ccccgatgcag ttttggccag	300
gggaccaagc tggagatcaa a	321

<210> 168

10 < 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

15 <400> 168

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

ES 2 743 229 T3

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

<210> 169

< 211> 366

< 212> ADN

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 169

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggttatt actactggag ctggatccgc	120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggggtacatct attacagtgg gaccacctac	180
tacaatccgt ccttcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240
tccctgaaac tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc	300
gattacgatt tttggagtgg tcactttgac tactggggcc agggaaaccct ggtcaccgtc	360
tcctca	366

10 <210> 170

< 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

ES 2 743 229 T3

<400> 170

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

<210> 171

5 <211> 321

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

10 <400> 171

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtaggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 172

<211> 107

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 172

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

5

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

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

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

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

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

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

<210> 173

< 211> 365

< 212> ADN

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 173

caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag gacttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatggta cacaactat	180
gcacagaagc tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgaa cacagcctac	240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagacccc	300
catgactaca gtaactacga ggcttttgac ttctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc	360
tcctc	365

15 <210> 174

< 211> 121

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> Anticuerpo

<400> 174

```

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

```

<210> 175

10 < 211> 519

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

15 <400> 175

ES 2 743 229 T3

atgagggtccc ctgctcagct cctggggctc ctgctactct ggctccgagg tgccagatgt 60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
agattcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 300
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccatcac cttcggccaa 360
gggacacgac tggagattaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgcc 519

<210> 176

< 211> 107

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 176

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

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

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

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

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

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

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

10 <210> 177

< 211> 534

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 177

```

accatggact ggacctggag ggtccttttc ttggtggcag cagcaacagg tgcccactcc      60
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggct      120
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcggcaggcc      180
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatggta cagaaactat      240
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cactgcctac      300
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgtt      360
caagactacg gtgactacga ctactttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc      420
tcctcagctt ccaccaaggg cccatccgtc ttccccctgg tgccctgctc caggagcacc      480
tccgagagca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accg          534

```

5 <210> 178

< 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> Anticuerpo

<400> 178

ES 2 743 229 T3

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

<210> 179

< 211> 504

< 212> ADN

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 179

cagctcctgg ggctcctgct actctggctc cgaggtgcc a gatgtgacat ccagatgacc 60
 cagtcctccat cctccctgtc tgcattctgta ggagacagag tcaccatcac ttgccgggca 120
 agtcagagca ttagcagtta tttaaattgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaac 180
 ctctgatct atgctgcatc cagtttgcaa agtgggggtcc catcaagatt cagtggcagt 240
 ggatctggga cagatttcac tctcaccatc agcagtctgc aacctgaaga ttttgcaact 300
 tactactgtc aacagagtta cagtaccccc atcaccttcg gccaaaggac acgactggag 360
 attaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc ttcattcttc cgccatctga tgagcagttg 420
 aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact tctatcccag agaggccaaa 480

10 gtacagtgga aggtggataa cgcc 504

<210> 180

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

5 <400> 180

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

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

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

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

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

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

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

<210> 181

< 211> 493

< 212> ADN

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 181

catctgtggt tcttctctct gctggtggca gctcccagat gggtcctgtc ccaggtgcag	60
ctgcaggagt cgggccagg actggtgaag ccttcacaga cctgtccct cacctgcact	120
gtctctggtg gctccatcaa cagtggatgat tactactgga gctggatccg ccagcaccca	180
gggaagggcc tggagtggat tgggtacatc tattacagtg ggagcaccta ctacaaccg	240
tccctcaaga gtcgagttac catatcagta gacacgtcta agaaccagtt ctccctgaag	300
ctgagctctg tgactgccgc ggacacggcc gtgtattact gtgcgagagc agattacgat	360
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctcagcc	420

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 480
acaacggccc tgg 493

<210> 182

< 211> 122

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 182

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

10 <210> 183

< 211> 518

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

<400> 183

ES 2 743 229 T3

atgagggtcc ctgctcagct cctggggctc ctgctgctct gggtcccagg tgccagggtgt 60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180

gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgc 518

<210> 184

< 211> 107

5 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 184

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

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

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

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

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

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

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

<210> 185

< 211> 436

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 185

	tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag	60
5	gagtcggggc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccttcacctg cactgtctct	120
	.	
	ggtggctcca tcagcagtgg tggttactac tggagctgga tccgccagca cccaggggaag	180
	ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc	240
	aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc	300
	tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat tactgtgcga gagatggcta tgatagtagt	360
	ggttattacc acggctactt tgactactgg ggccagggaa ccttggtcac cgtctcctca	420
	gcctccacca agggcc	436

<210> 186

< 211> 125

< 212> PRT

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 186

ES 2 743 229 T3

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Gly Tyr Phe
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 187

< 211> 521

< 212> ADN

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 187
 caggctcttca tttctctgtt gctctggatc tctggtgcct acggggacat cgtgatgacc 60
 cagtctccag actccctggc tgtgtctctg ggcgagaggg ccaccatcaa ctgcaagtcc 120
 agccagagtg ttttatacag ctccaacaat aagaactact tagcttggtgta ccagcagaaa 180
 ccaggacagc ctccctaagct gctcatttac tgggcatcta cccgggaatc cgggggtccct 240
 gaccgattca gtggcagcgg gtctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 300
 gctgaagatg tggcagttta ttactgtcag caatattata gtactccgct cactttcggc 360
 ggagggacca aggtggagat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420
 ccattctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480
 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg c 521

<210> 188

10 < 211> 113

< 212> PRT

ES 2 743 229 T3

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 188

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

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

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

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

5 Lys

<210> 189

< 211> 455

< 212> ADN

< 213> Artificial

10 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 189

ES 2 743 229 T3

ctgtggttct tcttcctgct ggtggcagct cccagatggg tctgtccca ggtgcagctg 60
caggagtcgg gcccaggact ggtgaagcct tcacagaccc tgtccctcac ctgcactgtc 120
tctggtggct ccatcagtag tggtgattac tactggagct ggatccgcca gcaccaggg 180
aagggcctgg agtggattgg gtacatctat tacagtggga gcacctacta caaccgtcc 240
ctcaagagtc gagttaccat atcagtagac acgtctaaga accagtcttc cctgaagttg 300
agctctgtga ctgccgcgga cacggccgtg tattactgtg cgagagccga ttacgatttt 360
tggagtgggtt attttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagcctcc 420
accaagggcc catcggcttt cccctggca ccctc 455

<210> 190

< 211> 122

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 190

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

10

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 191

< 211> 442

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

5 <400> 191

```

gtgcccgcctc agcgccctggg gctcctgctg ctctgggttcc caggtgccag gtgtgacatc    60
cagatgaccc agtctccatc ctccctgtct gcatctgtag gagacagagt caccatcact    120
tgccgggcaa gtcagggcat tagaaatgat ttaggctggt atcagcagaa accagggaaa    180
gccctaagc gcctgatcta tgctgcatcc agtttgcaaa gtgggggtccc atcaagggtc    240
agcggcagtg gatctgggac agaattcact ctcaaatca gcagcctgca gcctgaagat    300
tttgcaactt attactgtct acagcataat aattaccctg ggacgttcgg ccaagggacc    360
aaggtggaaa tcaaacgaac tgtggctgca ccactgtct tcatcttccc gccatctgat    420
gagcagttga aatctggaac tg                                         442

```

<210> 192

< 211> 107

< 212> PRT

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 192

```

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

```

15

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

<210> 193

< 211> 427

< 212> ADN

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 193

tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag	60
gagtcggggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct	120
ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccaggggaag	180
ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc	240
aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc	300
tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat ttctgtgcga gagccgatta cgatttttgg	360
agtgggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc	420
aagggcc	427

10 <210> 194

< 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

<400> 194

ES 2 743 229 T3

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

85 90 95

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 195

5 <211> 518

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

10 <400> 195

atgagggtcc	ccgctcagct	cctggggctc	ctgctgctct	ggttcccagg	tgccaggtgt	60
gacatccaga	tgaccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	120
atcacttgcc	gggcaagtca	gggcattaga	aatgatttag	gctggtatca	gcagaaacca	180
gggaaagccc	ctaagcgctt	gatctatgct	gcatccagtt	tgcaaagtgg	ggccccatca	240
aggttcagcg	gcagtggtatc	tgggacagaa	ttcactctca	caatcagcag	cctgcagcct	300
gaagattttg	caacttatta	ctgtctacag	cataatactt	acccgtggac	gttcggccaa	360
gggaccaagg	tggaaatcaa	acgaactgtg	gctgcaccat	ctgtcttcat	cttcccgcc	420
tctgatgagc	agttgaaatc	tggaaactgcc	tctgttgtgt	gcctgctgaa	taacttctat	480
cccagagagg	ccaaagtaca	gtggaagggtg	gataacgc			518

<210> 196

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> Anticuerpo

<400> 196

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

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

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

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

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

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

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

10 <210> 197

< 211> 428

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

<400> 197

ES 2 743 229 T3

tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
 gagtcggggc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccttcacctg cactgtctct 120
 ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccaggggaag 180
 ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240
 aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300
 tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat ttctgtgcga gagccgatta cgatttttgg 360
 aatggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420
 aagggtccc 428

<210> 198

< 211> 122

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 198

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

10

50

55

60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
 85 90 95
 Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 199

< 211> 519

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> Anticuerpo

<400> 199

atgaggggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct gggtcccagg tgccaggtgt	60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca	180
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcttccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct	300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa	360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccacca	420
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc	519

<210> 200

< 211> 107

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 200

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
1 5 10 15	
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp	
15 20 25 30	

ES 2 743 229 T3

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

<210> 201

< 211> 398

< 212> ADN

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 201

ttggtggcag cagctacagg caccacgcc caggtccagc tggtagagtc tggggctgag	60
gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggct tcctgcaagg tttccggata caccctcact	120
gaattatcca tgtactgggt gcgacaggct cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt	180
tttgatcctg aagatggtga aacaatctac gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg	240
accgaggaca catctacaga cacagcctac atggagctga gcagcctgag atctgaggac	300
acggccgtgt attactgtgc aactgggtgg aactacgtct ttgactactg gggccaggga	360
accctgggtca ccgtctcctc agcctccacc aagggtccc	398

10 <210> 202

< 211> 117

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

<400> 202

ES 2 743 229 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 203

5 < 211> 388

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

10 <400> 203

ggatccagtg gggatattgt gatgactcag tctccactct ccctgcccgt cacccttga	60
gagccggcct ccatctcctg caggtccagt cagagcctcc tgcatagtaa tggatacaac	120
tatttgatt ggtacctgca gaagccaggg cagtctccac agctcctgat ctatttggat	180
tctcatcggg cctccggggg ccctgacagg ttcagtggca gtggatcagg cacagatttt	240
acactgaaaa tcagcagagt ggaggctgag gatgttgggg ttattactg catgcaagct	300
ctacaaactc cgctcacttt cggcggaggg accaagggtg agatcaaacg aactgtggct	360
gcaccatctg tcttcatctt cccgccat	388

<210> 204

< 211> 112

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

5 <400> 204

```

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

```

<210> 205

< 211> 446

10 < 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 205

```

tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag      60
gagtcggggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccttcacctg cactgtctct      120
ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccagggaaag      180
ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc      240
aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc      300
tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat ttctgtgcga gagccgatta cgatttttgg      360
agtggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc      420
aagggcccat cgagtcctcc ccctgg                                     446

```

15

<210> 206

< 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial

5 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 206

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

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

10 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 207

< 211> 519

< 212> ADN

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 207

ES 2 743 229 T3

```

atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct gggtcccagg tgccaggtgt    60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc    120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca    180
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca    240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacaaaa ttcactctca ctatcagcag cctgcagcct    300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa    360
gggaccaagg tggaaatcag acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcga    420
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat    480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgcc                            519

```

<210> 208

< 211> 107

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 208

```

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

```

10 <210> 209

< 211> 564

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 209

accatgaaac atctgtggtt cttcctcctg ctggtggcag ctcccagatg ggtcctgtcc	60
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	120
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc	180
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggatcatct attacagtgg gagcacctac	240
tacaaccctg ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc	300
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg	360
gattacgatt tttggagtgg ttatcttgac tactggggcc agggaatcct ggtcaccgtc	420
tcctcagcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg caccctcctc caagaacacc	480
tctgggggca cagcgccct gggtgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg	540
gtgtcctgga actcaggcgc cctg	564

5 <210> 210

< 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> Anticuerpo

<400> 210

ES 2 743 229 T3

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

<210> 211

< 211> 519

< 212> ADN

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 211

atgaggggtcc ccgctcagct cctgggggtc ctgctgctct gggtcccagg tgccagggtg	60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca	180
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct	300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa	360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcga	420

10

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggty gataacgcc	519

<210> 212

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> Anticuerpo

<400> 212

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

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

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

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

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

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

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

<210> 213

< 211> 432

10 < 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 213

tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag	60
gagtcggggcc caggactggt gaagccttca cagacctgt cctcacctg cactgtctct	120
ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccaggggaag	180
ggcctggagt ggattggata catctattac agtgggagca cctactacaa ttcgtccctc	240
aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc	300

15

tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat tactgtgcga gagcggatta cgatTTTTgg 360
 agtggttatt ttgactactg gggccagggg accctgggtca ccgtctcctc agcctccacc 420
 aagggcccat cg 432

<210> 214

< 211> 122

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 214

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

10 <210> 215

< 211> 372

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

<400> 215

ES 2 743 229 T3

gggtgccaggt gtgacatcca gatgacccag tctccatcct ccctgtctgc atctgtagga 60
gacagagtca ccatcacttg ccgggcaagt cagggcatta gaaatgattt aggctggtat 120
cagcagaaac ctgggaaagc ccctaagcgc ctgatctatg ctgcatccag ttgcaaagt 180

gggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag aattcactct cacaatcagc 240
agcctgcagc ctgaagattt tgcaacttat tactgtctac agcacaatag ttacccgtgg 300
acgttcggcc aagggaacca ggtggaaatc aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc 360
atcttcccgc ca 372

<210> 216

5 <211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

10 <400> 216

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

<210> 217

<211> 548

<212> ADN

ES 2 743 229 T3

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 217

	aggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag	60
	gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagacctgt cctcacctg cactgtctct	120
5	ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccagggaag	180

	ggcctggagt ggattggata catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc	240
	aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc	300
	tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat tactgtgcga gagccgatta cgatTTTTGG	360
	agtggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc	420
	aagggcccat cggctctccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	480
	gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca	540
	ggcgccct	548

<210> 218

< 211> 122

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 218

ES 2 743 229 T3

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

<210> 219

< 211> 517

< 212> ADN

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 219

atgaggggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct gggtcccagg tgccagggtgt	60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca	180
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct	300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa	360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcga	420
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacg	517

10 <210> 220

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

5 <400> 220

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

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

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

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

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

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

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

<210> 221

< 211> 446

< 212> ADN

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 221

ctgtggttct tccttctgct ggtggcagct cccagatggg tcctgtccca ggtgcagctg	60
caggagtcgg gcccaggact ggtgaagcct tcacagacct tgtccctcac ctgcactgtc	120
tctggtggct ccatcagcag tggtgattac tactggagct ggatccgccca gcacccaggg	180
aagggcctgg agtggattgg gtacatctat tacagtggga gcacctacta caaccgtcc	240
ctcaagagtc gagttacat gtcagtagac acgtctaaga accagttctc cctgaagctg	300
agctctgtga ctgccgcgga cacggccgtg tattactgtg cgagagccga ttacgatttt	360
tggagtggct actttgactg ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagcttcc	420
accaagggcc ccatccgtct tcccc	446

<210> 222

< 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial

5 <220>

< 223> Anticuerpo

<400> 222

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Cys Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 223

10 < 211> 419

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

15 <400> 223

ES 2 743 229 T3

```

atgaggggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt    60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc    120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga gatgatttag gctgggtatca gcagaaacca    180
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gaatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca    240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct    300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag catcatagtt acccgtggac gttcggccaa    360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcc    419

```

<210> 224

< 211> 107

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 224

```

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

```

10 <210> 225

< 211> 504

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 225

tggtctgagct gggttttcct cgttgctctt ttaagagggtg tccagtgtca ggtgcagctg	60
gtggagtctg ggggaggcgt ggtccagcct gggaggtccc tgagactctc ctgtgcagcg	120
tctggattca ccttcaatag ctatgacatg cactgggtcc gccaggctcc aggcaagggg	180
ctggagtggg tggcagttat atggtatgat ggaagtaata aatactatgc agactccgtg	240
aagggccgat tcaccatctc tagagacaat tccaagaaca cgctgtatct gcaaatgaac	300
agcctgagag ccgaggacac ggctgtgtat tactgtgcga gagaccgctt gtgtactaat	360
ggtgtatgct atgaagacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc	420
tcctcagctt ccaccaaggg cccatccgtc ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc	480
tccgagagca cagccgccct gggc	504

<210> 226

5 < 211> 126

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

10 <400> 226

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

ES 2 743 229 T3

Ala Arg Asp Arg Leu Cys Thr Asn Gly Val Cys Tyr Glu Asp Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 227

< 211> 504

< 212> ADN

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 227

atgaggggtcc ctgctcagct cctgggggtc ctgctgtctt ggctctcagg tgccagatgt	60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	120
atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca	180
gggaaagccc ctaaggtcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca	240
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct	300
gaagatgttg caacatatta ctgtcaacac tatgatactc tcccgctcac ttccggcgga	360
gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcga	420
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	480
cccagagagg ccaaagtaca gtgg	504

10 <210> 228

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> Anticuerpo

<400> 228

ES 2 743 229 T3

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

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

<210> 229

5 <211> 472

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Anticuerpo

10 <400> 229

ggactgtgca agaacatgaa acacctgtgg ttcttctctcc tgctggtggc agctcccaga	60
tgggctcctgt cccaggtgca gctgcaggag tcgggcccag gactggtgaa gcctttacag	120
accctgtccc tcacctgcac tgtctctggt ggctccatca gcagtgggta ttactactgg	180
agctggatcc gccagcaccc agggaagggc ctggagtgga ttgggtacat ctattacagt	240
gggaccacct actacaaccc gtccctcaag agtcgagtta ccatatcagt agacacgtct	300
aagaaccagt tcgccctgaa gctgaactct gtgactgccg cggacacggc cgtgtattac	360
tgtgcgagag ccgattacga tttttggagt gggtattttg actactgggg ccaggaacc	420
ctggtcaccg tctctcagc ttccaccaag ggcccatccg tcttccccct gg	472

<210> 230

<211> 122

<212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 230

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

5 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ala Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 231

< 211> 531

10 < 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 231

ES 2 743 229 T3

atgaggggtcc ctgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaggta gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctgagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttctctctca caatctccag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccggtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccacca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc ttccaatcgg g 531

<210> 232

< 211> 107

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> Anticuerpo

<400> 232

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

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

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

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

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

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

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

<210> 233

< 211> 26

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> cebador

<220>

5 < 221> transcrito _ceb

< 222> (1)..(26)

<400> 233

cgggatccat gtcctagcct aggggc 26

<210> 234

10 < 211> 39

< 212> ADN

< 213> Artificial

<220>

< 223> cebador

15 <220>

< 221> transcrito _ceb

< 222> (1)..(39)

<400> 234

gctctagatt aatgatgatg atgatgatgt tgcctaaa 39

20 <210> 235

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

25 < 223> U1-1 CDR-1-h

<400> 235

Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 236

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> U1-1 CDR-2-h

<400> 236

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 237

< 211> 12

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-1 CDR-3-h

<400> 237

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

<210> 238

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

20 <220>

< 223> U1-1 CDR-1-l

<400> 238

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 239

25 < 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-1 CDR-2-I

<400> 239

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

5 <210> 240

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> U1-1 CDR-3-I

<400> 240

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 241

< 211> 12

15 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 2-CDR-1h

<400> 241

20 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 242

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

25 <220>

< 223> U 1 - 2-CDR-2h

<400> 242

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 243

< 211> 12

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 2-CDR-3h

<400> 243

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

10 <210> 244

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> U 1 - 2-CDR-1l

<400> 244

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 245

< 211> 7

20 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 2-CDR-2l

<400> 245

25 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 246

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

$\langle 220 \rangle$

< 223> U 1 - 2-CDR-3I

5 $\langle 400 \rangle$ 246

Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 247

< 211 > 12

< 212> PRT

10 < 213> Artificial

$\langle 220 \rangle$

< 223> U 1 - 3-CDR-1-h

<400> 247

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

15 $\langle 210 \rangle$ 248

< 211 > 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

$\langle 220 \rangle$

20 < 223> U 1 - 3-CDR-2h

<400> 248

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 249

$\langle 211 \rangle$ 15

25 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 3-CDR-3h

<400> 249

Asp Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 250

5 < 211> 17

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 3-CDR-1l

10 <400> 250

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 251

< 211> 7

< 212> PRT

15 < 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 3-CDR-2l

<400> 251

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

20 <210> 252

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

25 < 223> U 1 - 3-CDR-3l

<400> 252

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 253

< 211> 12

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 4-CDR-1h

<400> 253

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

10 <210> 254

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> U 1 - 4-CDR-2h

<400> 254

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 255

< 211> 12

20 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 4-CDR-3h

<400> 255

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

<210> 256

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 4-CDR-1I

5 <400> 256

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 257

< 211> 7

< 212> PRT

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 4-CDR-2I

<400> 257

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

15 <210> 258

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

20 < 223> U 1 - 4-CDR-3I

<400> 258

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 259

< 211> 12

25 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 5-CDR-1h

<400> 259

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 260

5 < 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 5-CDR-2h

10 <400> 260

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 261

< 211> 12

< 212> PRT

15 < 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 5-CDR-3h

<400> 261

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

20 <210> 262

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

25 < 223> U 1 - 5-CDR-1l

<400> 262

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 263
 < 211> 7
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 5 <220>
 < 223> U 1 - 5-CDR-2I
 <400> 263
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 264
 10 < 211> 9
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 < 223> U 1 - 5-CDR-3I
 15 <400> 264
 Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
 1 5
 <210> 265
 < 211> 12
 < 212> PRT
 20 < 213> Artificial
 <220>
 < 223> U1-6-CDR-1h
 <400> 265
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10
 25 <210> 266
 < 211> 16
 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-6-CDR-2h

<400> 266

5 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 267

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

10 <220>

< 223> U1-6-CDR-3h

<400> 267

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

<210> 268

15 < 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-6-CDR-1l

20 <400> 268

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 269

< 211> 7

< 212> PRT

25 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-6-CDR-2l

<400> 269

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 270

< 211> 9

5 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-6-CDR-3I

<400> 270

10 Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 271

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> U 1 - 7-CDR-1h

<400> 271

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 272

20 < 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 7-CDR-2h

25 <400> 272

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 273

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> U 1 - 7-CDR-3h

<400> 273

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

<210> 274

< 211> 11

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 7-CDR-1l

<400> 274

15 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 275

< 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

20 <220>

< 223> U 1 - 7-CDR-2l

<400> 275

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 276

25 < 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 7-CDR-3l

<400> 276

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

5 <210> 277

< 211> 10

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> U 1 - 8-CDR-1h

<400> 277

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser Met Tyr
1 5 10

<210> 278

< 211> 17

15 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 8-CDR-2h

<400> 278

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

20 Gly

<210> 279

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial

25 <220>

< 223> U 1 - 8-CDR-3h

<400> 279

Gly Trp Asn Tyr Val Phe Asp Tyr
1 5

<210> 280

< 211> 16

5 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 8-CDR-1I

<400> 280

10 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 281

< 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> U 1 - 8-CDR-2I

<400> 281

Leu Asp Ser His Arg Ala Ser
1 5

<210> 282

20 < 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 8-CDR-3I

25 <400> 282

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 283

< 211> 12
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 5 < 223> U 1 - 9-CDR-1h
 <400> 283
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10
 <210> 284
 < 211> 16
 10 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 < 223> U 1 - 9-CDR-2h
 <400> 284
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 15 1 5 10 15
 <210> 285
 < 211> 12
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 20 <220>
 < 223> U 1 - 9-CDR-3h
 <400> 285
 Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 286
 25 < 211> 11
 < 212> PRT
 < 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 9-CDR-1I

<400> 286

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

5 <210> 287

< 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> U 1 - 9-CDR-2I

<400> 287

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 288

< 211> 9

15 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 9-CDR-3I

<400> 288

20 Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 289

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

25 <220>

< 223> U1-10-CDR-1h

<400> 289

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 290

< 211> 16

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-10-CDR-2h

<400> 290

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

10 <210> 291

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> U1-10-CDR-3h

<400> 291

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

<210> 292

< 211> 11

20 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-10-CDR-1I

<400> 292

25 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 293

< 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-10-CDR-2I

5 <400> 293

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 294

< 211> 9

< 212> PRT

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-10-CDR-3I

<400> 294

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

15 <210> 295

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

20 < 223> U 1 -11-CDR-1h

<400> 295

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 296

< 211> 16

25 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 -11-CDR-2h

<400> 296

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 297

5 < 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 -11-CDR-3h

10 <400> 297

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

<210> 298

< 211> 11

< 212> PRT

15 < 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 -11-CDR-1I

<400> 298

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

20 <210> 299

< 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

25 < 223> U 1 -11-CDR-2I

<400> 299

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 300

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

5 <220>

< 223> U 1 -11-CDR-3I

<400> 300

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 301

10 < 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 12-CDR-1h

15 <400> 301

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 302

< 211> 16

< 212> PRT

20 < 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 - 12-CDR-2h

<400> 302

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

25 <210> 303

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-12-CDR-3h

<400> 303

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

<210> 304

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

10 <220>

 < 223> U1-12-CDR-1I

 <400> 304

 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10

 <210> 305

15 < 211> 7

 < 212> PRT

 < 213> Artificial

 <220>

 < 223> U1-12-CDR-2I

20 <400> 305

 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

 <210> 306

 < 211> 9

 < 212> PRT

25 < 213> Artificial

 <220>

 < 223> U1-12-CDR-3I

<400> 306

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 307

< 211> 12

5 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 -13-CDR-1h

<400> 307

10 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 308

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> U 1 -13-CDR-2h

<400> 308

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 309

20 < 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 -13-CDR-3h

25 <400> 309

Glu Asp Asp Gly Met Asp Val
1 5

<210> 310

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> U 1 -13-CDR-1I

<400> 310

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 311

< 211> 7

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U 1 -13-CDR-2I

<400> 311

15 Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 312

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

20 <220>

< 223> U 1 -13-CDR-3I

<400> 312

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 313

25 < 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-14-CDR-1h

<400> 313

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

5 <210> 314

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> U1-14-CDR-2h

<400> 314

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 315

< 211> 12

15 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-14-CDR-3h

<400> 315

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

<210> 316

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

25 <220>

< 223> U1-14-CDR-1I

<400> 316

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 317

< 211> 7

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-14-CDR-2I

<400> 317

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

10 <210> 318

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> U1-14-CDR-3I

<400> 318

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 319

< 211> 12

20 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-15-CDR-1h

<400> 319

25 Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 320

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-15-CDR-2h

5 <400> 320

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 321

< 211> 14

< 212> PRT

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-15-CDR-3h

<400> 321

Asp Gly Asp Val Asp Thr Ala Met Val Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

15 <210> 322

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

20 < 223> U1-15-CDR-1I

<400> 322

Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 323

< 211> 7

25 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-15-CDR-2I

<400> 323

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 324

5 < 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-15-CDR-3I

10 <400> 324

Gln Gln Tyr Asp Arg Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 325

< 211> 12

< 212> PRT

15 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-16-CDR-1h

<400> 325

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

20 <210> 326

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

25 < 223> U1-16-CDR-2h

<400> 326

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 327

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

5 <220>

< 223> U1-16-CDR-3h

<400> 327

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

<210> 328

10 < 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-16-CDR-1I

15 <400> 328

Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Arg	Asn	Asp	Leu	Gly
1			5						10	

<210> 329

< 211> 7

< 212> PRT

20 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-16-CDR-2I

<400> 329

Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
1			5			

25 <210> 330

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

$\langle 220 \rangle$

< 223> U1-16-CDR-3I

<400> 330

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
5 1 5

<210> 331

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

10 $\langle 220 \rangle$

< 223> U1-17-CDR-1h

<400> 331

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 332

15 $\langle 211 \rangle$ 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

$\langle 220 \rangle$

< 223> U1-17-CDR-2h

20 <400> 332

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 333

 $\langle 211 \rangle$ 12

< 212> PRT

25 < 213> Artificial

$\langle 220 \rangle$

< 223> U1-17-CDR-3h

<400> 333

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

<210> 334

< 211> 11

5 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-17-CDR-1₇

<400> 334

10 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 335

< 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> U1-17-CDR-2₇

<400> 335

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 336

20 < 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-17-CDR-3₇

25 <400> 336

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 337

< 211> 12
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 5 < 223> U1-18-CDR-1h
 <400> 337
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10
 <210> 338
 < 211> 16
 10 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 < 223> U1-18-CDR-2h
 <400> 338
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 15 1 5 10 15
 <210> 339
 < 211> 12
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 20 <220>
 < 223> U1-18-CDR-3h
 <400> 339
 Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 340
 25 < 211> 11
 < 212> PRT
 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-18-CDR-1₇

<400> 340

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

5 <210> 341

< 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> U1-18-CDR-2₇

<400> 341

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 342

< 211> 9

15 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-18-CDR-3₇

<400> 342

20 Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 343

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

25 <220>

< 223> U1-19-CDR-1h

<400> 343

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 344

< 211> 16

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-19-CDR-2h

<400> 344

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

10 <210> 345

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> U1-19-CDR-3h

<400> 345

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

<210> 346

< 211> 12

20 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-20-CDR-1h

<400> 346

25 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 347

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-20-CDR-2h

5 <400> 347

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

<210> 348

< 211> 19

< 212> PRT

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-20-CDR-3h

<400> 348

Asp Gln Gly Gln Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

15 <210> 349

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

20 < 223> U1-20-CDR-1γ

<400> 349

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 350

< 211> 7

25 < 212> PRT

< 213> Artificial
 <220>
 < 223> U1-20-CDR-2₇
 <400> 350
 5 Val Ala Ser Asn Leu Glu Thr
 1 5
 <210> 351
 < 211> 9
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 10 <220>
 < 223> U1-20-CDR-3₇
 <400> 351
 Gln Gln Cys Asp Asn Leu Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 352
 15 < 211> 12
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 < 223> U1-21-CDR-1h
 20 <400> 352
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10
 <210> 353
 < 211> 16
 < 212> PRT
 25 < 213> Artificial
 <220>
 < 223> U1-21-CDR-2h

<400> 353

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 354

< 211> 12

5 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-21-CDR-3h

<400> 354

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

<210> 355

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> U1-21-CDR-1γ

<400> 355

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 356

20 < 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-21-CDR-2I

25 <400> 356

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
1 5

<210> 357

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> U1-21-CDR-3I

<400> 357

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 358

< 211> 12

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-22-CDR-1h

<400> 358

15 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 359

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

20 <220>

< 223> U1-22-CDR-2h

<400> 359

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 360

25 < 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-22-CDR-3h

<400> 360

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

5 <210> 361

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> U1-22-CDR-1γ

<400> 361

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 362

< 211> 7

15 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-22-CDR-2γ

<400> 362

20 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn
1 5

<210> 363

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

25 <220>

< 223> U1-22-CDR-3γ

<400> 363

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 364

< 211> 12

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-23-CDR-1h

<400> 364

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

10 <210> 365

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> U1-23-CDR-2h

<400> 365

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 366

< 211> 12

20 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-23-CDR-3h

<400> 366

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

<210> 367

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-23-CDR-1₇

5 <400> 367

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 368

< 211> 7

< 212> PRT

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-23-CDR-2₇

<400> 368

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

15 <210> 369

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

20 < 223> U1-23-CDR-3₇

<400> 369

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 370

< 211> 12

25 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-24-CDR-1h

<400> 370

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 371

5 < 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-24-CDR-2h

10 <400> 371

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 372

< 211> 12

< 212> PRT

15 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-24-CDR-3h

<400> 372

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

20 <210> 373

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

25 < 223> U1-24-CDR-1γ

<400> 373

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 374
 < 211> 7
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 5 <220>
 < 223> U1-24-CDR-2₇
 <400> 374
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 375
 10 < 211> 9
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 < 223> U1-24-CDR-3₇
 15 <400> 375
 Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
 1 5
 <210> 376
 < 211> 12
 < 212> PRT
 20 < 213> Artificial
 <220>
 < 223> U1-25-CDR-1h
 <400> 376
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10
 25 <210> 377
 < 211> 16
 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-25-CDR-2h

<400> 377

5 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 378

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

10 <220>

< 223> U1-25-CDR-3h

<400> 378

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

<210> 379

15 < 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-25-CDR-1γ

20 <400> 379

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 380

< 211> 7

< 212> PRT

25 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-25-CDR-2γ

<400> 380

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn
1 5

<210> 381

< 211> 9

5 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-25-CDR-3₇

<400> 381

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

<210> 382

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> U1-26-CDR-1h

<400> 382

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 383

20 < 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-26-CDR-2h

25 <400> 383

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 384

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> U1-26-CDR-3h

<400> 384

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

<210> 385

< 211> 11

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-26-CDR-1₇

<400> 385

15 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 386

< 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

20 <220>

< 223> U1-26-CDR-2₇

<400> 386

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 387

25 < 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-26-CDR-3₇

<400> 387

Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
1 5

5 <210> 388

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> U1-27-CDR-1h

<400> 388

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 389

< 211> 16

15 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-27-CDR-2h

<400> 389

20 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 390

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

25 <220>

< 223> U1-27-CDR-3h

<400> 390

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

<210> 391

< 211> 11

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-27-CDR-1

<400> 391

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

10 <210> 392

< 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> U1-27-CDR-2

<400> 392

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 393

< 211> 9

20 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-27-CDR-3

<400> 393

25 Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 394

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-28-CDR-1h

5 <400> 394

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 395

< 211> 16

< 212> PRT

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-28-CDR-2h

<400> 395

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

15 <210> 396

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

20 < 223> U1-28-CDR-1γ

<400> 396

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

<210> 397

< 211> 11

25 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-28-CDR-1₇

<400> 397

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 398

5 < 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-28-CDR-2₇

10 <400> 398

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 399

< 211> 9

< 212> PRT

15 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-28-CDR-3₇

<400> 399

Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
1 5

20 <210> 400

< 211> 10

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

25 < 223> U1-29-CDR-1_h

<400> 400

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Asp Met His
1 5 10

<210> 401

< 211> 17

< 212> PRT

< 213> Artificial

5 <220>

< 223> U1-29-CDR-2h

<400> 401

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

Gly

<210> 402

10 < 211> 17

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-29-CDR-3h

15 <400> 402

Asp Arg Leu Cys Thr Asn Gly Val Cys Tyr Glu Asp Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 403

< 211> 11

< 212> PRT

20 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-29-CDR-1γ

<400> 403

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

25 <210> 404

< 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> U1-29-CDR-2₇

<400> 404

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 405

< 211> 9

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-29-CDR-3₇

<400> 405

15 Gln His Tyr Asp Thr Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 406

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

20 <220>

< 223> U1-30-CDR-1h

<400> 406

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 407

25 < 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-30-CDR-2h

<400> 407

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

5 <210> 408

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> U1-30-CDR-3h

<400> 408

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

<210> 409

< 211> 11

15 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-30-CDR-1γ

<400> 409

20 Arg Ala Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 410

< 211> 7

25 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-30-CDR-2_γ

<400> 410

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 411

5 < 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-30-CDR-3_γ

10 <400> 411

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 412

< 211> 10

< 212> PRT

15 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-31-CDR-1h

<400> 412

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

20 <210> 413

< 211> 17

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

25 < 223> U1-31-CDR-2h

<400> 413

Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 414

< 211> 13

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-31-CDR-3h

<400> 414

Asp Val Gln Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

10 <210> 415

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> U1-31-CDR-1γ

<400> 415

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 416

< 211> 7

20 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-31-CDR-2γ

<400> 416

25 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 417

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> U1-31-CDR-31

<400> 417

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 418

< 211> 12

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-32-CDR-1h

<400> 418

15 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 419

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

20 <220>

< 223> U1-32-CDR-2h

<400> 419

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 420

25 < 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-32-CDR-3h

<400> 420

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

5 <210> 421

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> U1-32-CDR-1γ

<400> 421

Arg Ala Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 422

< 211> 7

15 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-32-CDR-2γ

<400> 422

20 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 423

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

25 <220>

< 223> U1-32-CDR-3γ

<400> 423

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 424

< 211> 12

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-33-CDR-1h

<400> 424

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

10 <210> 425

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> U1-33-CDR-2h

<400> 425

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 426

< 211> 12

20 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-33-CDR-3h

<400> 426

25 Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Cys
1 5 10

<210> 427

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-33-CDR-1₇

5 <400> 427

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asp Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 428

< 211> 7

< 212> PRT

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-33-CDR-2₇

<400> 428

Ala Glu Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

15 <210> 429

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

20 < 223> U1-33-CDR-3₇

<400> 429

Leu Gln His His Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 430

< 211> 10

25 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-34-CDR-1h

<400> 430

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 431

5 < 211> 17

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-34-CDR-2h

10 <400> 431

Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 432

15 < 211> 13

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-34-CDR-3h

20 <400> 432

Asp Val Gln Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 433

< 211> 11

< 212> PRT

25 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-34-CDR-1γ

<400> 433

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 434

< 211> 7

5 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-34-CDR-2₇

<400> 434

10 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 435

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> U1-34-CDR-3₇

<400> 435

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 436

20 < 211> 10

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-35-CDR-1h

25 <400> 436

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5 10

<210> 437

< 211> 17

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> U1-35-CDR-2h

<400> 437

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

Gly

<210> 438

< 211> 14

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-35-CDR-3h

<400> 438

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

<210> 439

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

20 <220>

< 223> U1-35-CDR-1γ

<400> 439

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 440

25 < 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial
 <220>
 < 223> U1-35-CDR-2₇
 <400> 440
 5 Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
 1 5
 <210> 441
 < 211> 9
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 10 <220>
 < 223> U1-35-CDR-3₇
 <400> 441
 Gln Gln Tyr Asp Asn Pro Pro Cys Ser
 1 5
 <210> 442
 15 < 211> 12
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 < 223> U1-36-CDR-1h
 20 <400> 442
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10
 <210> 443
 < 211> 16
 < 212> PRT
 25 < 213> Artificial
 <220>
 < 223> U1-36-CDR-2h

<400> 443

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

<210> 444

< 211> 12

5 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-36-CDR-3h

<400> 444

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

<210> 445

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> U1-36-CDR-1γ

<400> 445

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 446

20 < 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-36-CDR-2γ

25 <400> 446

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 447

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> U1-36-CDR-3₇

<400> 447

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 448

< 211> 10

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-37-CDR-1h

<400> 448

15 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 449

< 211> 17

< 212> PRT

< 213> Artificial

20 <220>

< 223> U1-37-CDR-2h

<400> 449

Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 450

25 < 211> 13

< 212> PRT

< 213> Artificial

$\langle 220 \rangle$

< 223> U1-37-CDR-3h

<400> 450

Asp Pro His Asp Tyr Ser Asn Tyr Glu Ala Phe Asp Phe
5 1 5 10

<210> 451

 $\langle 211 \rangle$ 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

10 $\langle 220 \rangle$

< 223> U1-37-CDR-17

<400> 451

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 452

15 $\langle 211 \rangle 7$

< 212> PRT

< 213> Artificial

$\langle 220 \rangle$

< 223> U1-37-CDR-27

20 <400> 452

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 453

 $\langle 211 \rangle_9$

< 212> PRT

25 < 213> Artificial

$\langle 220 \rangle$

< 223> U1-37-CDR-37

<400> 453

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 454

< 211> 12

5 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-38-CDR-1h

<400> 454

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

<210> 455

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> U1-38-CDR-2h

<400> 455

Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 456

20 < 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-38-CDR-3h

25 <400> 456

Arg Asp Glu Val Arg Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 457

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

5 <220>

< 223> U1-38-CDR-1₇

<400> 457

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 458

10 < 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-38-CDR-2₇

15 <400> 458

Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser
1 5

<210> 459

< 211> 9

< 212> PRT

20 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-38-CDR-3₇

<400> 459

Met Gln Gly Ala His Trp Pro Ile Thr
1 5

25 <210> 460

< 211> 10

< 212> PRT

< 213> Artificial

$\langle 220 \rangle$

< 223> U1-39-CDR-1h

<400> 460

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

<210> 461

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

10 $\langle 220 \rangle$

< 223> U1-39-CDR-2h

<400> 461

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

<210> 462

15 $\langle 211 \rangle 6$

< 212> PRT

< 213> Artificial

$\langle 220 \rangle$

< 223> U1-39-CDR-3h

20 <400> 462

Gly Gln Trp Leu Asp Val
1 5

<210> 463

< 211> 16

< 212> PRT

25 < 213> Artificial

$\langle 220 \rangle$

< 223> U1-39-CDR-17

<400> 463

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 464

< 211> 7

5 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-39-CDR-2₇

<400> 464

10 Leu Gly Phe His Arg Ala Ser
1 5

<210> 465

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> U1-39-CDR-1₇

<400> 465

Arg Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 466

20 < 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-40-CDR-1h

25 <400> 466

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 467

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> U1-40-CDR-2h

<400> 467

Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 468

< 211> 15

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-40-CDR-3h

<400> 468

15 Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 469

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

20 <220>

< 223> U1-40-CDR-1₇

<400> 469

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 470

25 < 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-40-CDR-2₇

<400> 470

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

5 <210> 471

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> U1-40-CDR-3₇

<400> 471

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 472

< 211> 12

15 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-41-CDR-1h

<400> 472

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

20 <210> 473

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

25 <220>

< 223> U1-41-CDR-2h

<400> 473

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 474

< 211> 15

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-41-CDR-3h

<400> 474

Asp Arg Glu Leu Glu Gly Tyr Ser Asn Tyr Tyr Gly Val Asp Val
1 5 10 15

10 <210> 475

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> U1-41-CDR-1γ

<400> 475

Arg Ala Ser Gln Ala Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 476

< 211> 7

20 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-41-CDR-2γ

<400> 476

25 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 477

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-41-CDR-3₇

5 <400> 477

Gln Gln Asn Asn Ser Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 478

< 211> 10

< 212> PRT

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-42-CDR-1h

<400> 478

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

15 <210> 479

< 211> 17

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

20 < 223> U1-42-CDR-2h

<400> 479

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

Gly

<210> 480

< 211> 9

25 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-42-CDR-3h

<400> 480

His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr
1 5

5 <210> 481

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> U1-42-CDR-1γ

<400> 481

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 482

< 211> 7

15 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-42-CDR-2γ

<400> 482

20 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 483

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

25 <220>

< 223> U1-42-CDR-3γ

<400> 483

Gln Gln Ser Asn Gly Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 484

< 211> 12

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-43-CDR-1h

<400> 484

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

10 <210> 485

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> U1-43-CDR-2h

<400> 485

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 486

< 211> 17

20 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-43-CDR-3h

<400> 486

Asp Arg Glu Arg Glu Trp Asp Asp Tyr Gly Asp Pro Gln Gly Met Asp
1 5 10 15

25 val

<210> 487

< 211> 11
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 5 < 223> U1-43-CDR-1
 <400> 487
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu His
 1 5 10
 <210> 488
 < 211> 7
 10 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 < 223> U1-43-CDR-2
 <400> 488
 15 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 489
 < 211> 9
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 20 <220>
 < 223> U1-43-CDR-3
 <400> 489
 Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 490
 25 < 211> 10
 < 212> PRT
 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-44-CDR-1h

<400> 490

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

5 <210> 491

< 211> 17

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> U1-44-CDR-2h

<400> 491

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

Gly

<210> 492

< 211> 9

15 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-44-CDR-3h

<400> 492

20 His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr
1 5

<210> 493

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

25 <220>

< 223> U1-44-CDR-1γ

<400> 493

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 494

< 211> 7

5 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-44-CDR-2₇

<400> 494

10 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 495

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> U1-44-CDR-3₇

<400> 495

Gln Gln Ser Ile Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 496

20 < 211> 10

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-45-CDR-1h

25 <400> 496

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Ile Asn
1 5 10

<210> 497

< 211> 17

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> U1-45-CDR-2h

<400> 497

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Phe Gln

1 5 10 15

Gly

10 <210> 498

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> U1-45-CDR-3h

<400> 498

Phe Gly Asp Leu Pro Tyr Asp Tyr Ser Tyr Tyr Glu Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 499

< 211> 11

20 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-45-CDR-1γ

<400> 499

25 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 500

< 211> 7
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 5 < 223> U1-45-CDR-2₇
 <400> 500
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 501
 < 211> 9
 10 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 < 223> U1-45-CDR-3₇
 <400> 501
 15 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 502
 < 211> 12
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 20 <220>
 < 223> U1-46-CDR-1h
 <400> 502
 Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
 1 5 10
 <210> 503
 25 < 211> 18
 < 212> PRT
 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-46-CDR-2h

<400> 503

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

5 <210> 504

< 211> 17

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

10 < 223> U1-46-CDR-3h

<400> 504

Asp Leu Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 505

< 211> 12

15 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-47-CDR-1h

<400> 505

20 Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 506

< 211> 18

< 212> PRT

< 213> Artificial

25 <220>

< 223> U1-47-CDR-2h

<400> 506

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 507

5 < 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-47-CDR-3h

10 <400> 507

Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 508

< 211> 11

< 212> PRT

15 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-47-CDR-1γ

<400> 508

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

20 <210> 509

< 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

25 < 223> U1-47-CDR-2γ

<400> 509

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 510

< 211> 9

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-47-CDR-3

<400> 510

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
1 5

10 <210> 511

< 211> 10

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> U1-48-CDR-1h

<400> 511

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 512

< 211> 16

20 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-48-CDR-2h

<400> 512

25 His Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 513

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-48-CDR-3h

5 <400> 513

Glu Ala Ile Phe Gly Val Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 514

< 211> 10

< 212> PRT

10 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-49-CDR-1h

<400> 514

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
1 5 10

15 <210> 515

< 211> 17

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

20 < 223> U1-49-CDR-2h

<400> 515

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

Gly

<210> 516

< 211> 17

25 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-49-CDR-3h

<400> 516

Gly Gly Arg Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

5 Val

<210> 517

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

10 <220>

< 223> U1-49-CDR-1₇

<400> 517

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Leu Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 518

15 < 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-49-CDR-2₇

20 <400> 518

Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 519

< 211> 9

< 212> PRT

25 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-49-CDR-3₇

<400> 519

Met Gln Ser Met Gln Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 520

5 < 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-50-CDR-1h

10 <400> 520

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 521

< 211> 16

< 212> PRT

15 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-50-CDR-2h

<400> 521

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

20 <210> 522

< 211> 17

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

25 < 223> U1-50-CDR-3h

<400> 522

ES 2 743 229 T3

Gly Gly Asp Ser Asn Tyr Glu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 523

< 211> 11

< 212> PRT

5 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-50-CDR-1₇

<400> 523

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr Leu His
1 5 10

10 <210> 524

< 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

15 < 223> U1-50-CDR-2₇

<400> 524

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 525

< 211> 9

20 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-50-CDR-3₇

<400> 525

25 Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 526

< 211> 10

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> U1-51-CDR-1h

<400> 526

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 527

< 211> 16

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-51-CDR-2h

<400> 527

15 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 528

< 211> 19

< 212> PRT

< 213> Artificial

20 <220>

< 223> U1-51-CDR-3h

<400> 528

Asp Ser Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Tyr Tyr Tyr Ala
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 529

25 < 211> 17

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-51-CDR-1₇

<400> 529

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

5 Ala

<210> 530

< 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

10 <220>

< 223> U1-51-CDR-2₇

<400> 530

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 531

15 < 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-51-CDR-3₇

20 <400> 531

Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 532

< 211> 12

< 212> PRT

25 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-52-CDR-1h

<400> 532

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 533

5 < 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-52-CDR-2h

10 <400> 533

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 534

< 211> 15

< 212> PRT

15 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-52-CDR-3h

<400> 534

Gly Gly Thr Gly Thr Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

20 <210> 535

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

25 < 223> U1-52-CDR-1γ

<400> 535

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 536
 < 211> 7
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 5 <220>
 < 223> U1-52-CDR-2₇
 <400> 536
 Gly Ala Ser Ser Trp Ala Thr
 1 5
 <210> 537
 10 < 211> 9
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 < 223> U1-52-CDR-3₇
 15 <400> 537
 Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 538
 < 211> 10
 < 212> PRT
 20 < 213> Artificial
 <220>
 < 223> U1-53-CDR-1h
 <400> 538
 Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Ser Met Asn
 1 5 10
 25 <210> 539
 < 211> 17
 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-53-CDR-2h

<400> 539

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

5 Gly

<210> 540

< 211> 10

< 212> PRT

< 213> Artificial

10 <220>

< 223> U1-53-CDR-3h

<400> 540

Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 541

15 < 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-53-CDR-1γ

20 <400> 541

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 542

< 211> 7

< 212> PRT

25 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-53-CDR-2₇

<400> 542

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 543

5 < 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-53-CDR-3₇

10 <400> 543

Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 544

< 211> 12

< 212> PRT

15 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-55.1-CDR-1h

<400> 544

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Asn
1 5 10

20 <210> 545

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

25 < 223> U1-55.1-CDR-2h

<400> 545

Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 546

< 211> 15

< 212> PRT

< 213> Artificial

5 <220>

< 223> U1-55.1-CDR-3h

<400> 546

Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 547

10 < 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-55-CDR-1₇

15 <400> 547

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Lys Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 548

< 211> 7

< 212> PRT

20 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-55-CDR-2₇

<400> 548

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

25 <210> 549

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-55-CDR-3₇

<400> 549

5 Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 550

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

10 <220>

< 223> U1-57.1-CDR-1₇

<400> 550

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Lys Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 551

15 < 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-57.1-CDR-2₇

20 <400> 551

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 552

< 211> 9

< 212> PRT

25 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-57.1-CDR-3₇

<400> 552

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 553

< 211> 12

5 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-57_CDR-1h

<400> 553

10 Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Asn
1 5 10

<210> 554

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> U1-57_CDR-2h

<400> 554

Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 555

20 < 211> 15

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-57_CDR-3h

25 <400> 555

Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 556

< 211> 10

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> U1-58-CDR-1h

<400> 556

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 557

< 211> 17

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-58-CDR-2h

<400> 557

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

Gly

<210> 558

< 211> 12

< 212> PRT

20 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-58-CDR-3h

<400> 558

Ala Ala Arg Leu Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

25 <210> 559

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-58-CDR-11

<400> 559

5 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 560

< 211> 7

< 212> PRT

< 213> Artificial

10 <220>

 < 223> U1-58-CDR-21

 <400> 560

 Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser
 1 5

<210> 561

15 < 211> 9

 < 212> PRT

 < 213> Artificial

 <220>

 < 223> U1-58-CDR-31

20 <400> 561

 Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Leu Thr
 1 5

<210> 562

< 211> 10

< 212> PRT

25 < 213> Artificial

 <220>

 < 223> U1-59-CDR-1h

<400> 562

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

<210> 563

< 211> 16

5 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-59-CDR-2h

<400> 563

10 Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 564

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> U1-59-CDR-3h

<400> 564

Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5

<210> 565

20 < 211> 17

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-59-CDR-1I

25 <400> 565

Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 566
 < 211> 7
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 5 <220>
 < 223> U1-59-CDR-2I
 <400> 566
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5
 <210> 567
 10 < 211> 9
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 < 223> U1-59-CDR-3I
 15 <400> 567
 Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
 1 5
 <210> 568
 < 211> 12
 < 212> PRT
 20 < 213> Artificial
 <220>
 < 223> U1-61.1-CDR-1h
 <400> 568
 Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10
 25 <210> 569
 < 211> 16
 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-61.1-CDR-2h

<400> 569

5 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 570

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

10 <220>

< 223> U1-61.1-CDR-3h

<400> 570

Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 571

15 < 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-61.1-CDR-1I

20 <400> 571

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 572

< 211> 7

< 212> PRT

25 < 213> Artificial

<220>

< 223> U1-61.1-CDR-2I

<400> 572

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Gly
1 5

<210> 573

< 211> 9

5 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-61.1-CDR-3I

<400> 573

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

<210> 574

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

15 <220>

< 223> U1-61-CDR-1h

<400> 574

Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 575

20 < 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-61-CDR-2h

25 <400> 575

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 576

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

5 < 223> U1-61-CDR-3h

<400> 576

Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 577

< 211> 10

10 < 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-62-CDR-1h

<400> 577

15 Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 578

< 211> 17

< 212> PRT

< 213> Artificial

20 <220>

< 223> U1-62-CDR-2h

<400> 578

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

Gly

<210> 579

25 < 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

< 223> U1-62-CDR-3h

<400> 579

5 Gln Met Ala Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

<210> 580

< 211> 12

< 212> PRT

< 213> Artificial

10 <220>

 < 223> U1-62-CDR-1I

 <400> 580

 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ile Ser Ile Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 581

15 < 211> 7

 < 212> PRT

 < 213> Artificial

 <220>

 < 223> U1-62-CDR-2I

20 <400> 581

 Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 582

< 211> 9

< 212> PRT

25 < 213> Artificial

 <220>

 < 223> U1-62-CDR-3I

<400> 582

Gln	Gln	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro	Cys	Ser
1				5				

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado que se une a HER-3, combinado con un agente terapéutico antineoplástico para uso terapéutico, en donde el anticuerpo aislado que se une a HER3 comprende
- 5 una CDR1 de la cadena pesada representada por GGSFSGYYWS, una CDR2 de la cadena pesada representada por EINHSGSTNYNPSLKS y una CDR3 de la cadena pesada representada por DKWTWYFDL, y
- una CDR1 de la cadena ligera representada por RSSQSVLYSSSNRNYLA, una CDR2 de la cadena ligera representada por WASTRES y una CDR3 de la cadena ligera representada por QQYYSTPRT, y en donde el agente
- 10 terapéutico antineoplástico es cetuximab.
2. El anticuerpo aislado para el uso según la reivindicación 1, que comprende la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de SEQ ID N°: 70 y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de SEQ ID N°:72.
- 15 3. El anticuerpo aislado para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo recombinante, un anticuerpo humano, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo multiespecífico o un fragmento de anticuerpo de los mismos, en donde el fragmento de anticuerpo es preferiblemente un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento F(ab')₂, un fragmento Fv, un diacuerpo o una
- 20 molécula de anticuerpo monocaténaria.
4. El anticuerpo aislado para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho anticuerpo aislado es del tipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.

Fig. 1

línea celular	tejido	nivel de expresión	línea celular	tejido	nivel de expresión
Hs578T	mama	++	RPMT-7951	melanoma	O/+
T47D	mama	++	MelJuso	melanoma	++
SKBr3	mama	+++	MelGerlach	melanoma	++
ZR 75-1	mama	++	C32	melanoma	+++
MDA-MB-435s	mama	+++	HT144	melanoma	+++
MCF-7	mama	++	SK-Mel2	melanoma	+++
BT474	mama	+++	MALME3	melanoma	+++
MDA-MB 453	mama	+++	Hs294T	melanoma	+++
MDA-MB 361	mama	++	A375p	melanoma	+++
HCT116	colon	+	SK-Mel3	melanoma	+++
HT29	colon	++	Sk-Mel5	melanoma	++
LoVo		+	KB	nasofaríngeo	+
CaCo-2	colon	+	SCC9	Carcinoma de células + escamosas	
SW480	colon	++	SKOV3	ovario	+
A431	epidermoide	+	Capan-1	páncreas	+
HT1080	fibrosarcoma	O/+	Capan-2	páncreas	+
CaKi-1	riñón	O	Bx-PC-3	páncreas	+
CaKi-2	riñón	O	LNCap	próstata	++
Calu6	pulmón	O	DU145	próstata	+
A549	pulmón	O	PC-3	próstata	+
M19	melanoma	++	BM1604	próstata	++
M14	melanoma	+++	TSU	próstata	+

0 = sin expresión; + = débil; ++ = media; +++ = fuerte

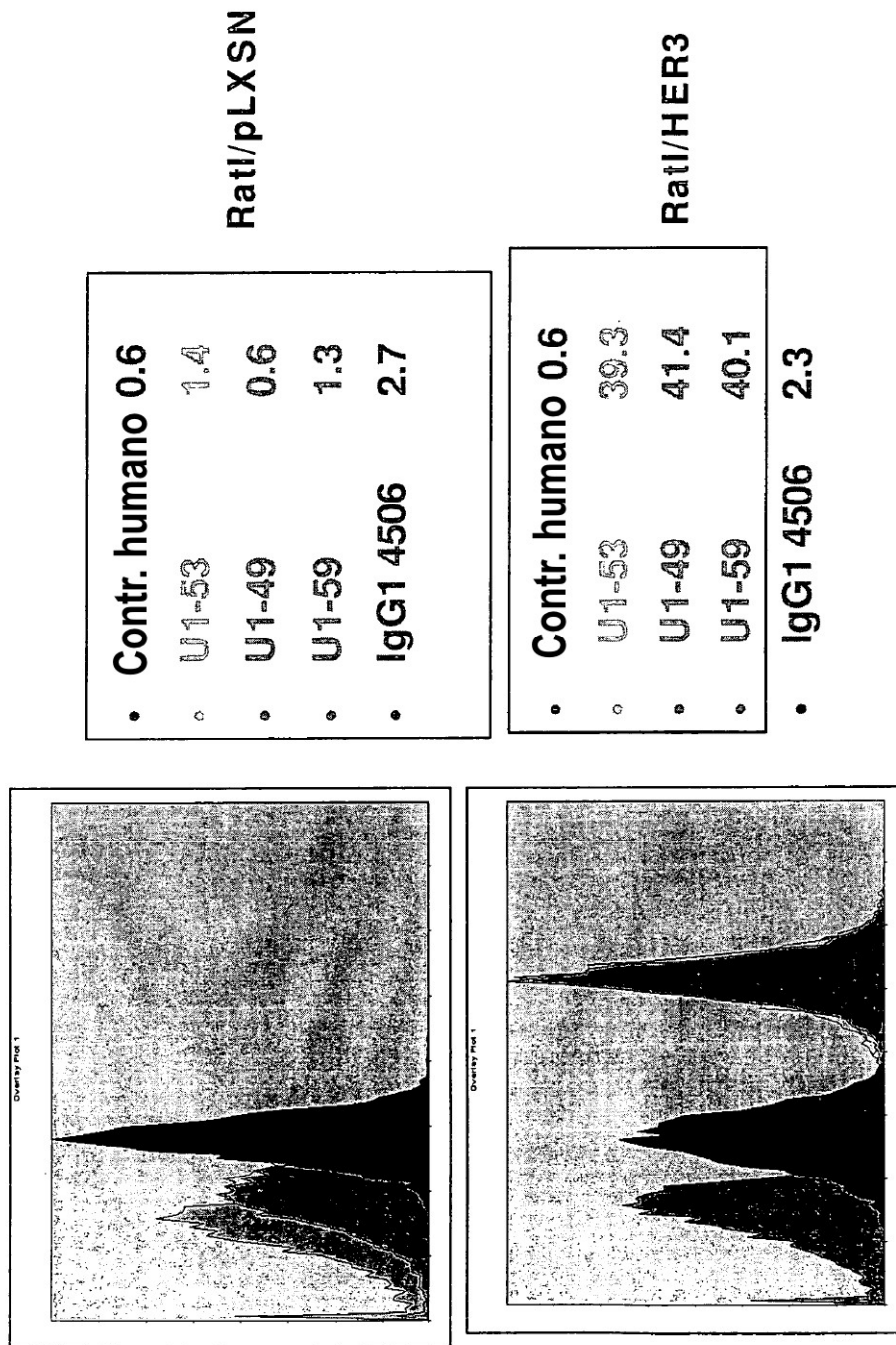


Fig. 2

Fig.3 Compartimentos de anticuerpos

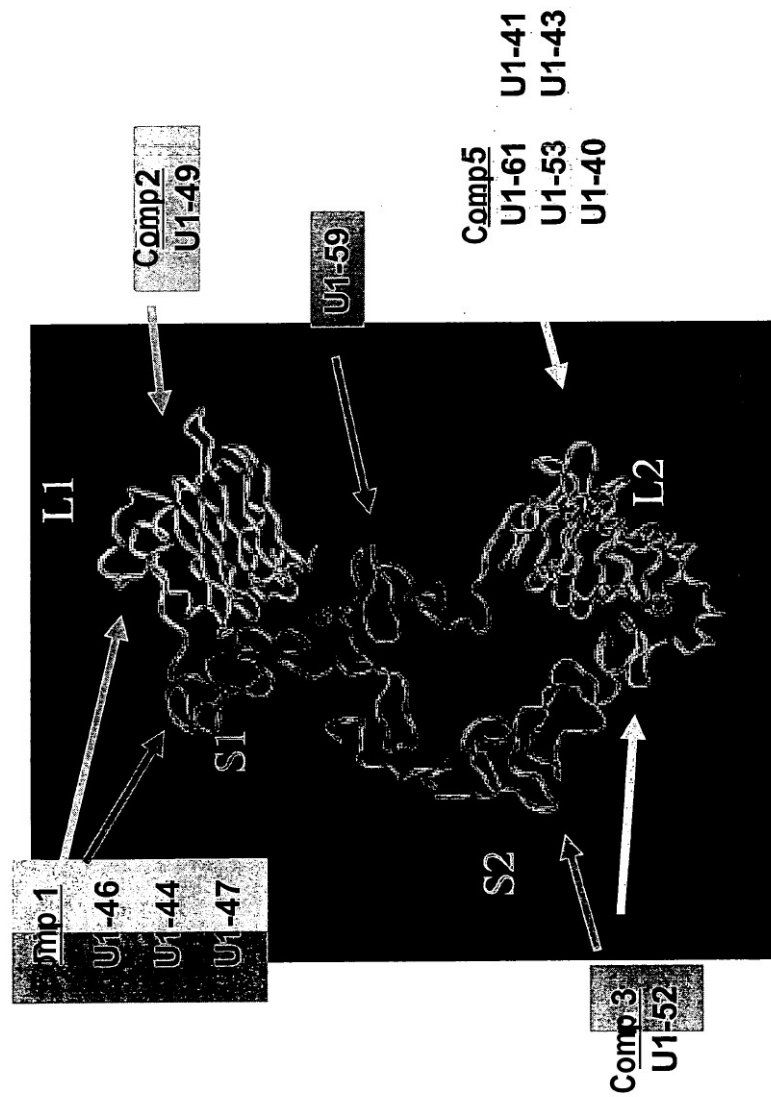


Fig.4
scatchard plot FACS

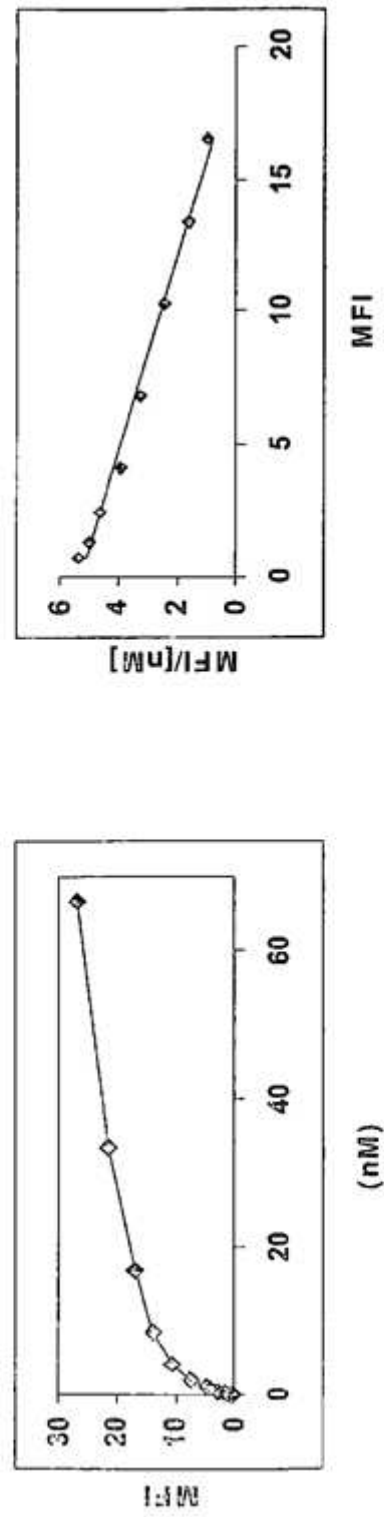


Fig. 5
internalización

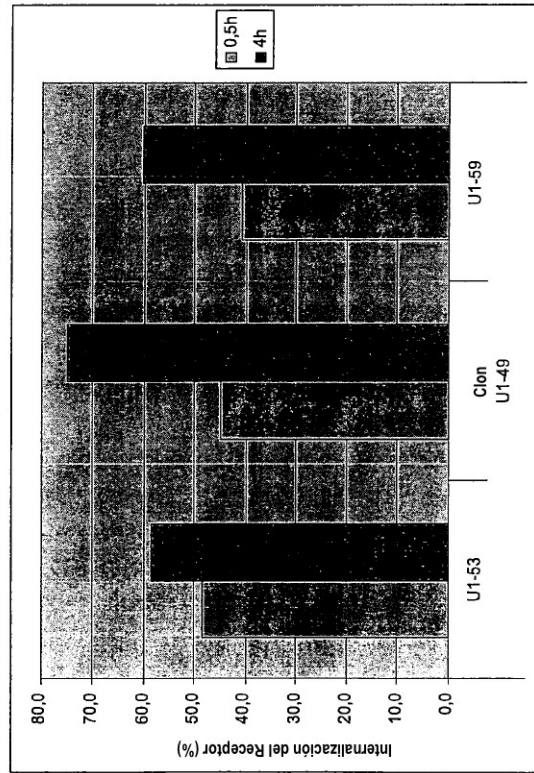
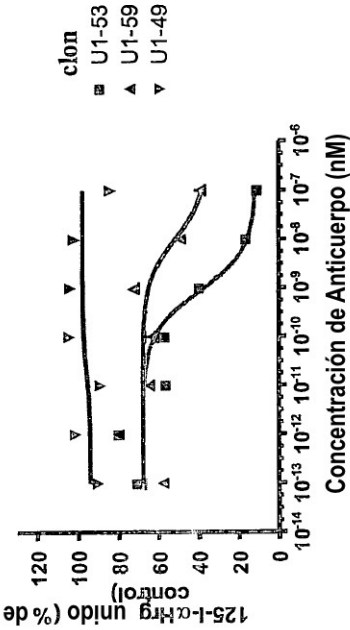


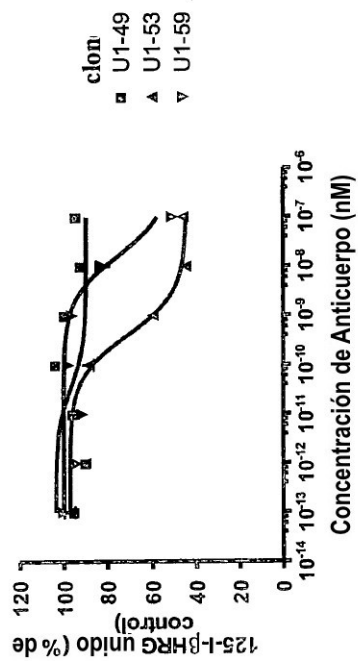
Fig. 6a

bloqueo de HRG



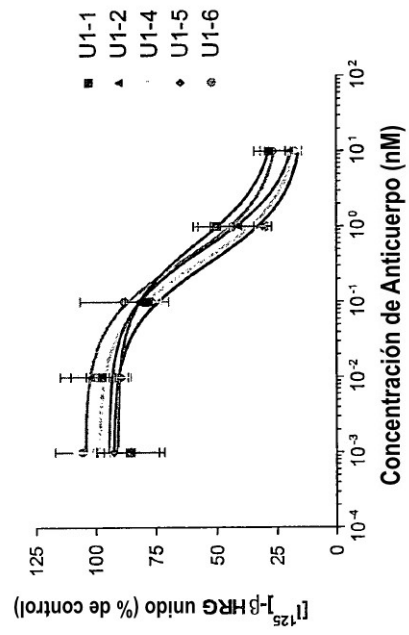
clon	EC50 (nM)
U1-59	9,65
U1-49	-
U1-53	0,71

Fig. 6b bloqueo de HRG



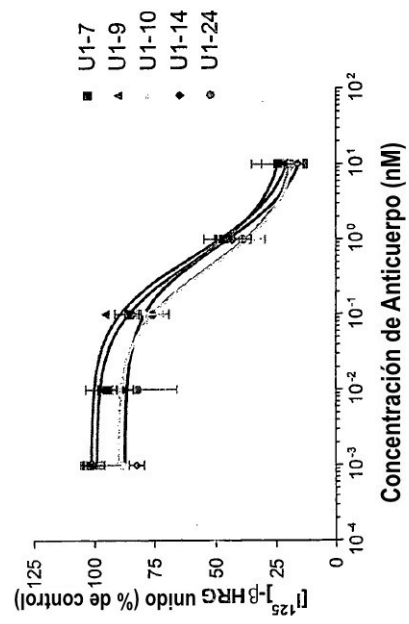
clon	EC50 (nM)
U1-59	32,1
U1-49	-
U1-53	0,49

Fig. 6c



clon	EC ₅₀ (nM)
U1-1	0.61
U1-2	0.51
U1-4	0.32
U1-5	0.33
U1-6	0.35

Fig. 6d



clone

EC50 (nM)

U1-7

0.49

U1-9

0.60

U1-10

0.40

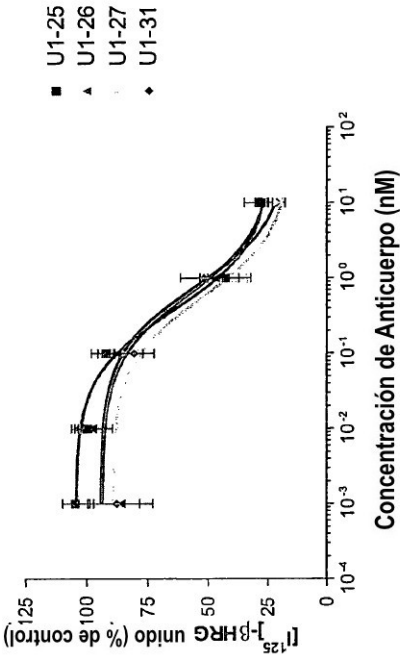
U1-14

0.83

U1-24

0.41

Fig. 6e



clone	EC50 (nM)
U1-25	0.38
U1-26	0.60
U1-27	0.56
U1-31	0.77

Fig. 7a fosforilación de tirosina HER3

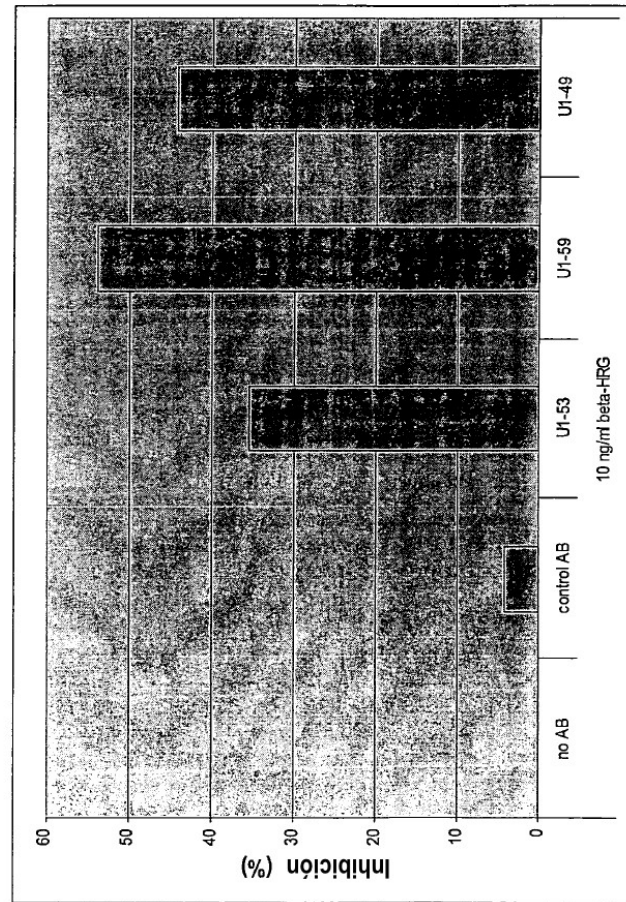
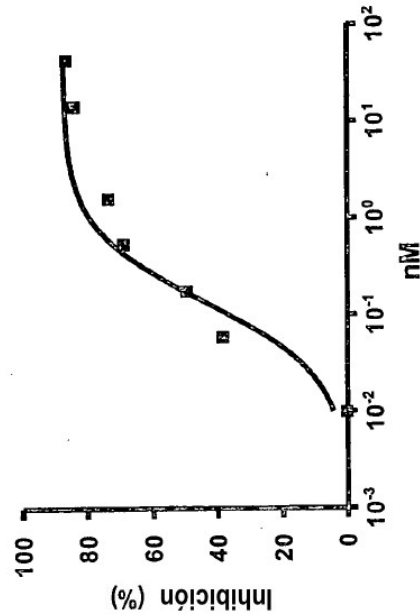


Fig. 7b fosforilación de tirosina HER3

Inhibición de la fosforilación de HER3 inducida por β -HRG mediante el anticuerpo anti-HER3 purificado (clon U1-53)



EC50 | 0.1353

Fig. 8 MAP cinasa

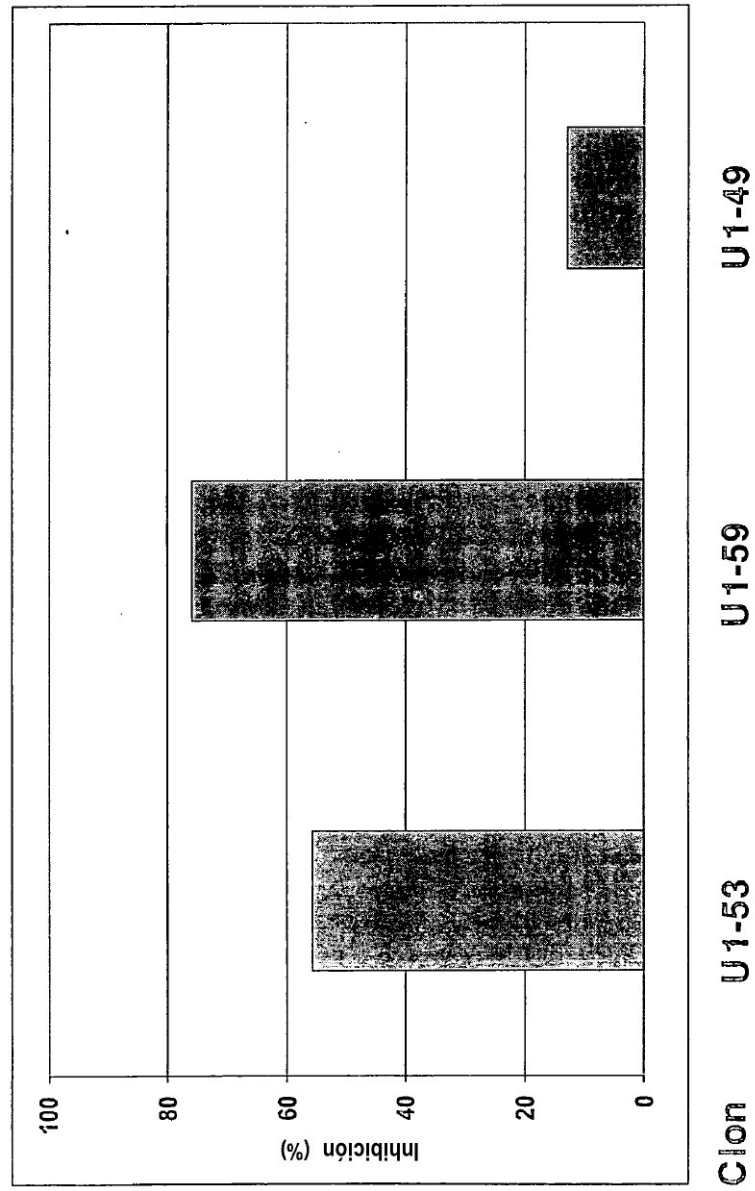


Fig. 9 AKT

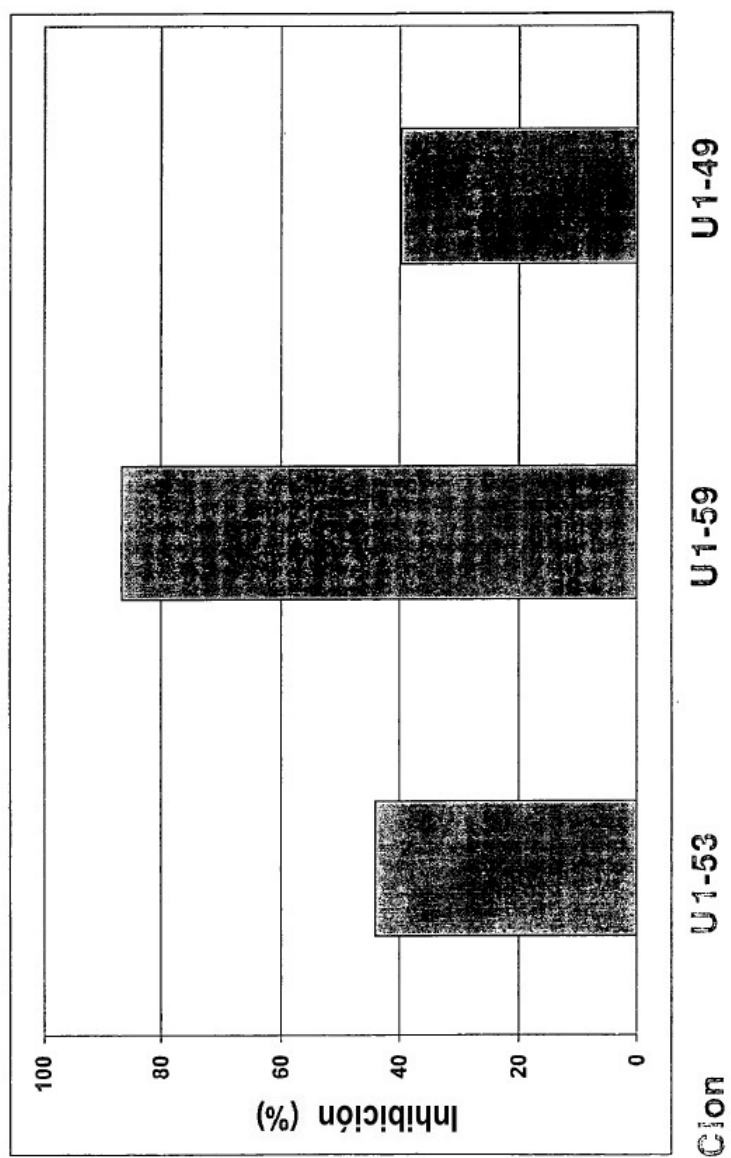


Fig. 10 proliferación

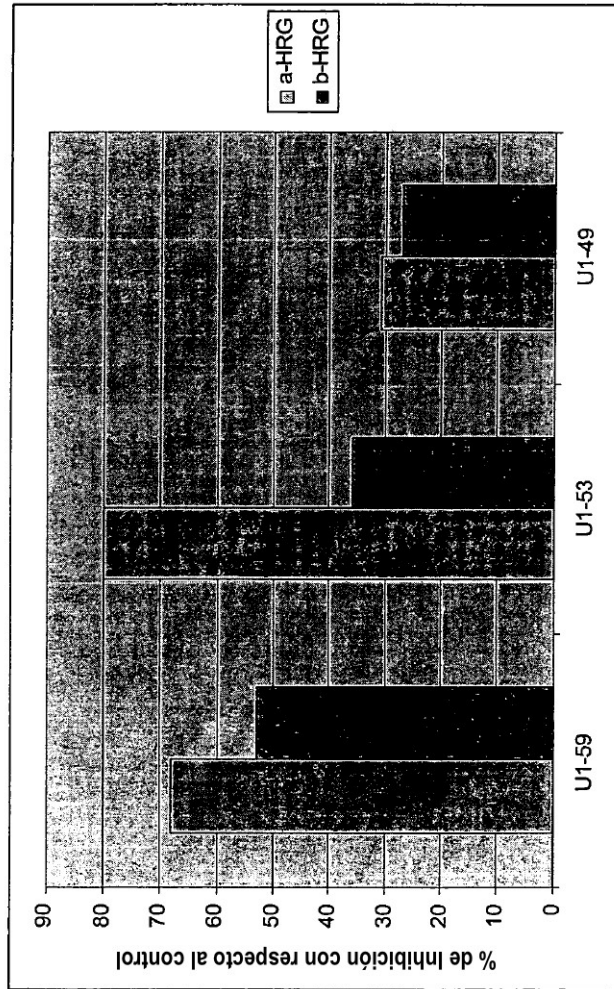


Fig. 11 migración

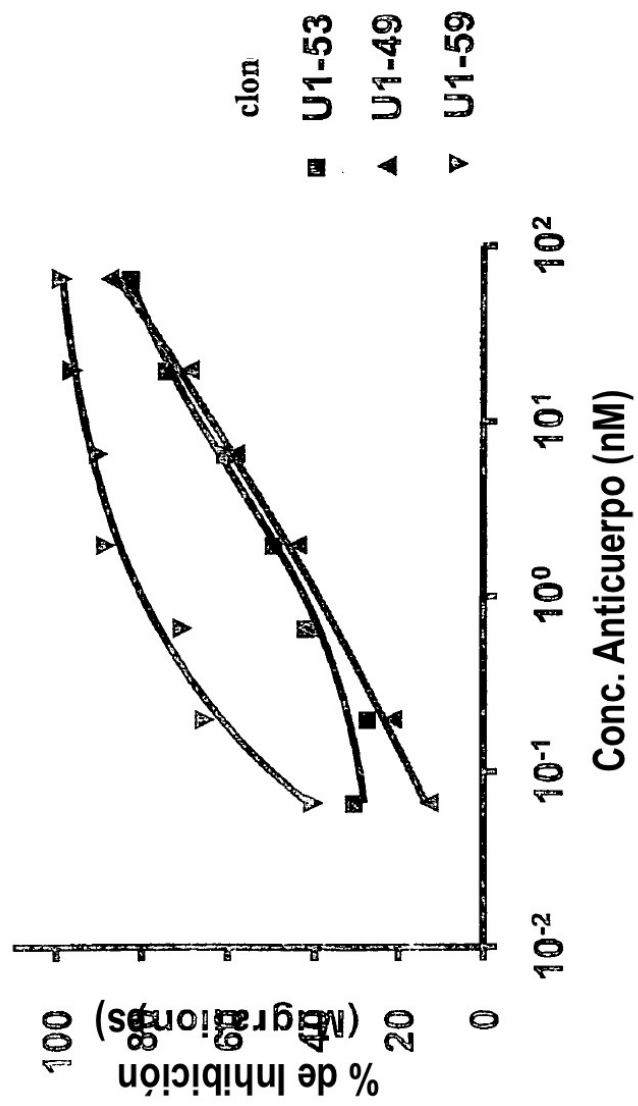


Fig. 12a
MB361 Agar Blando

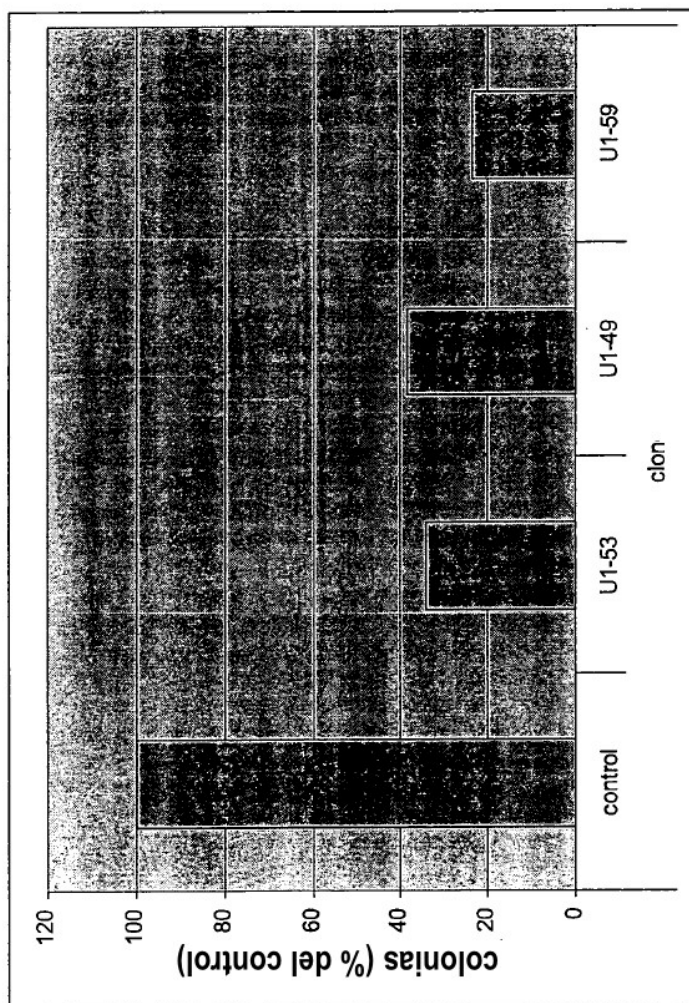


Fig. 12b NCI Agar Blando

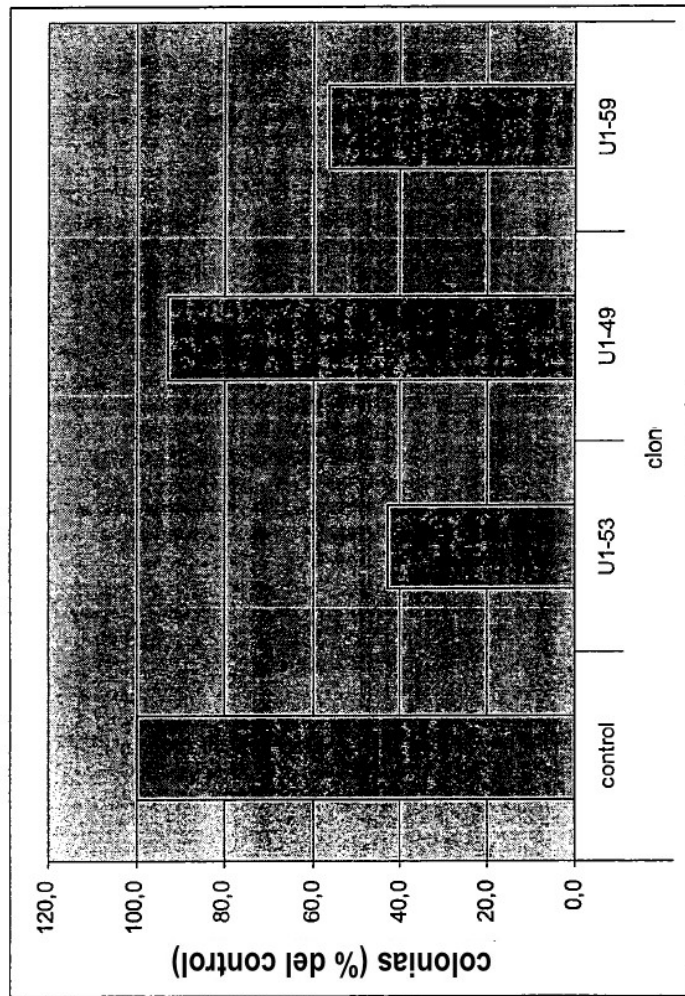


Fig. 12c

MKN-28 Agar Blando

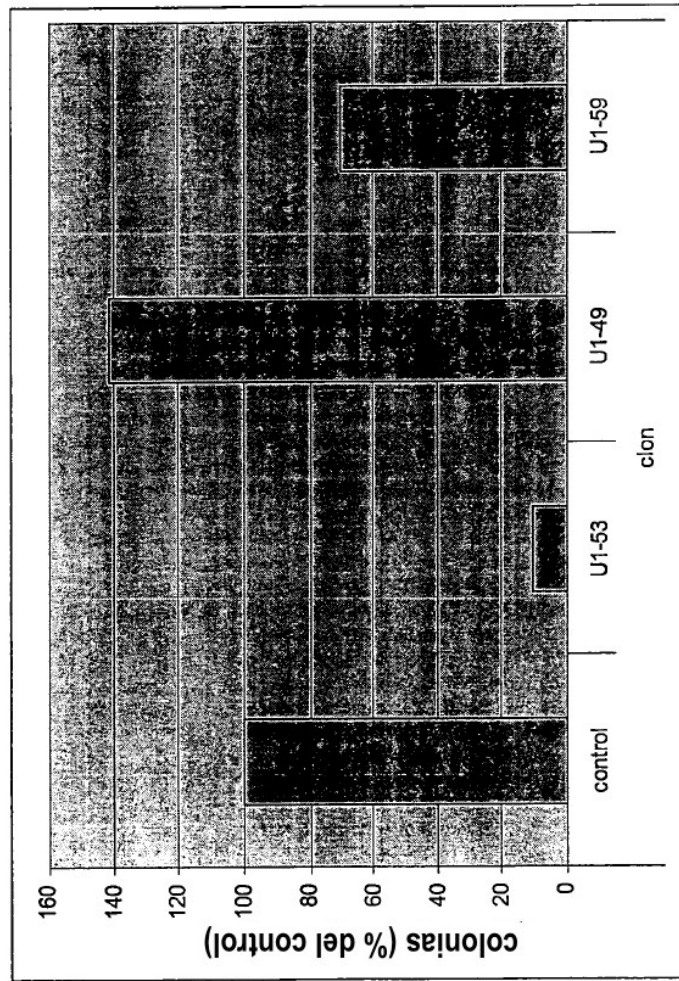


Fig. 12d
HT-144 Agar Blando

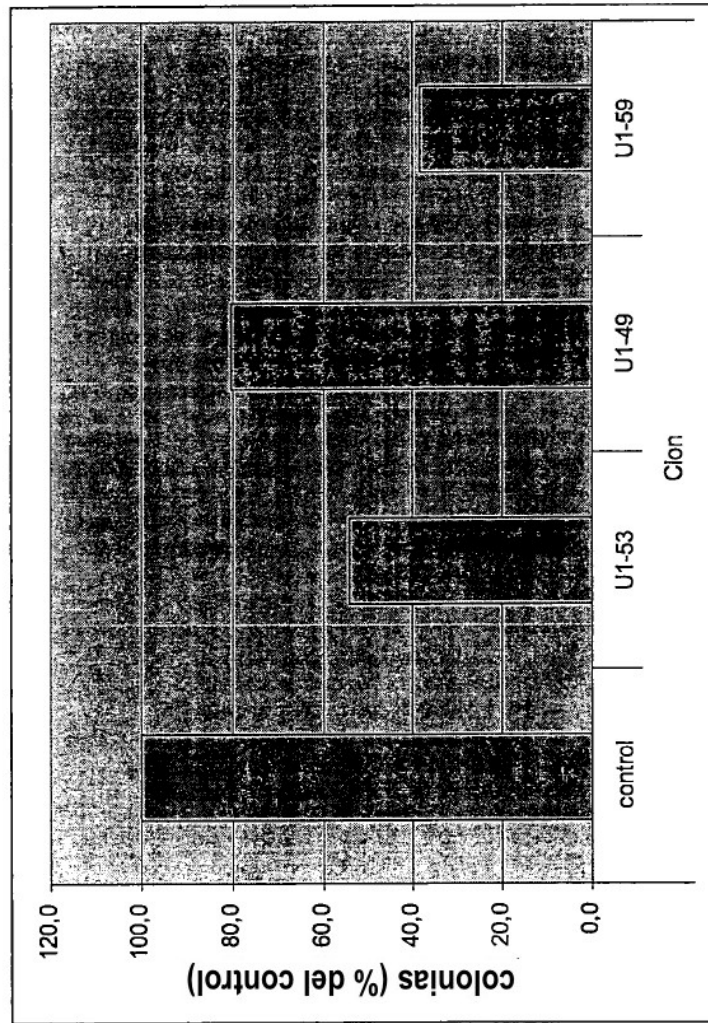


Fig. 12e

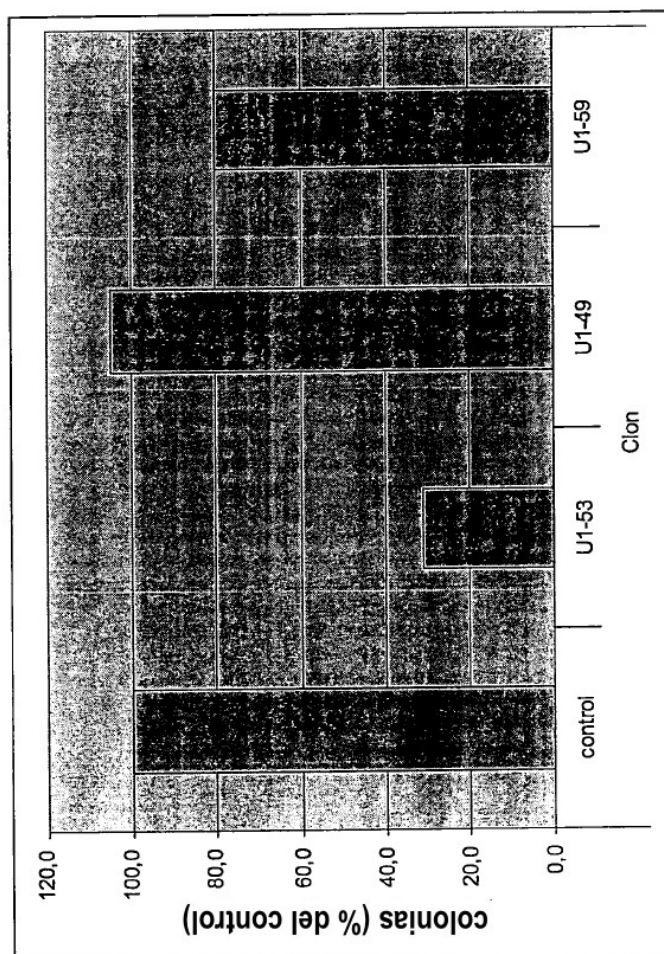


Fig. 12f
PPCI Agar Blando

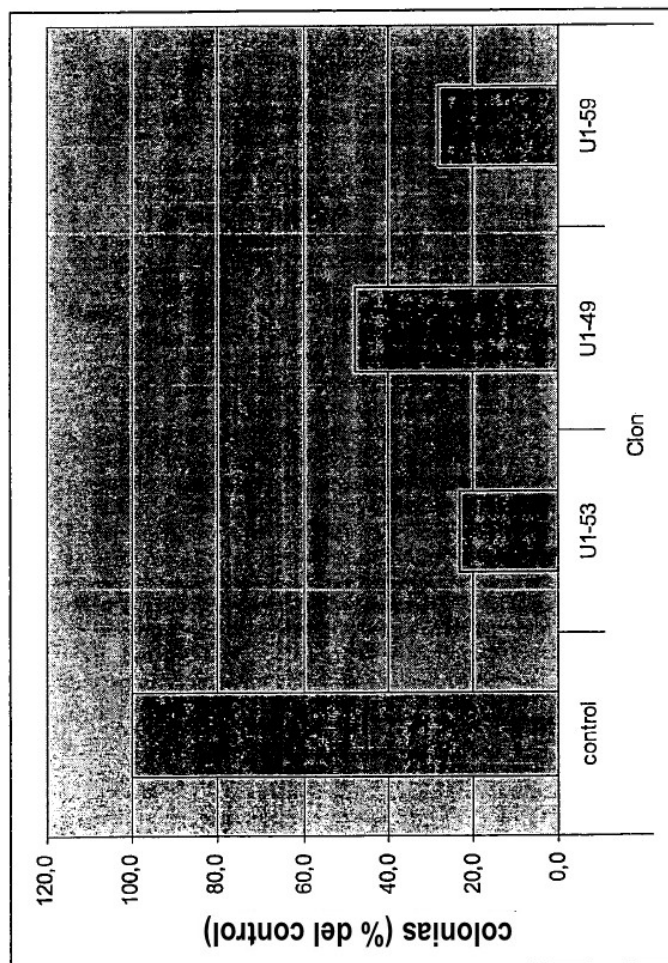


Fig. 12g
BX-PC3 Agar Blando

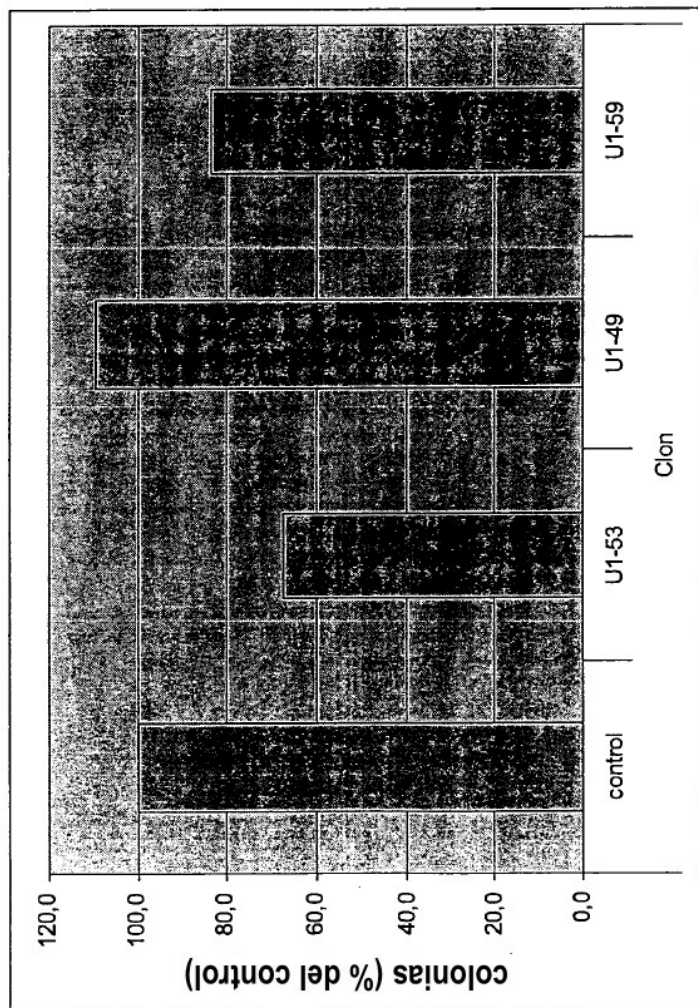


Fig. 12h
A549 Agar Blando

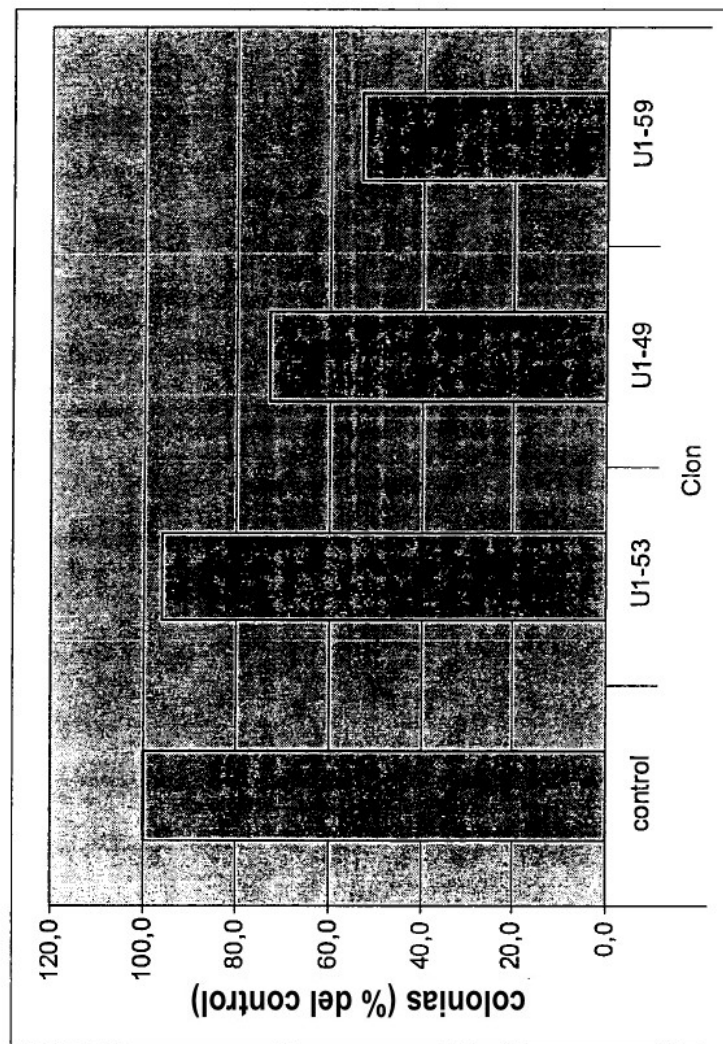


Fig. 12i
epidermoide Agar Blando

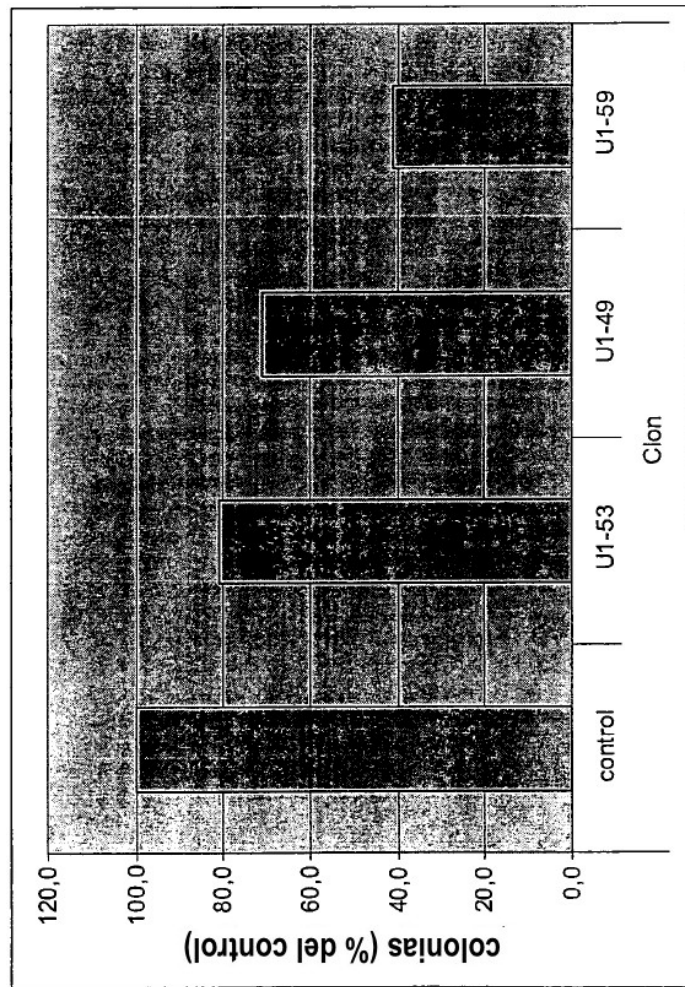


Fig. 13 T47D in vivo

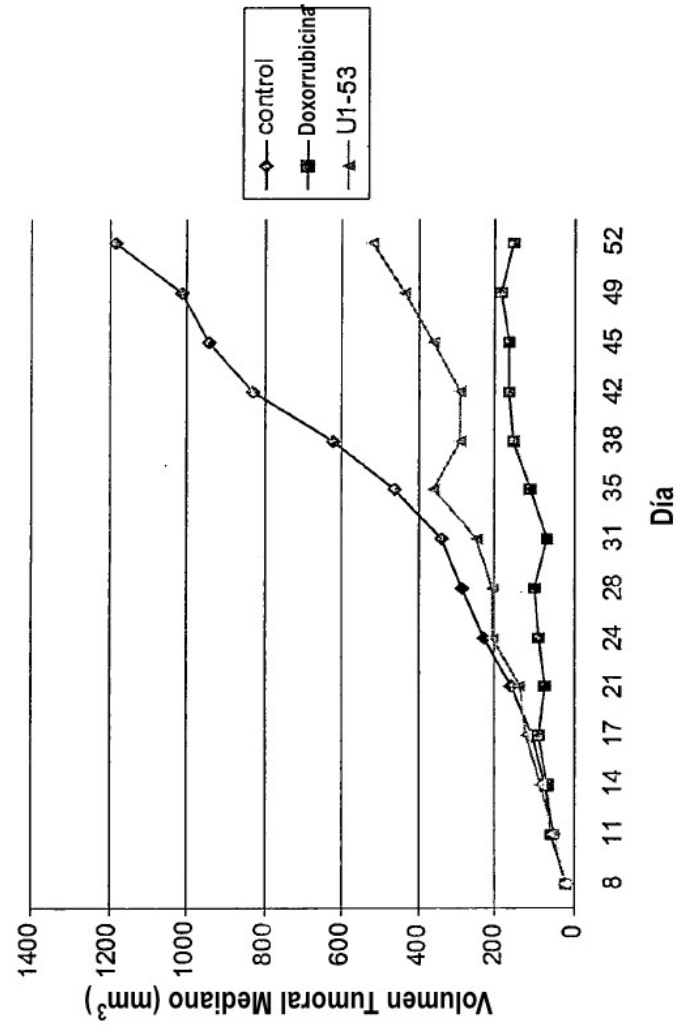


Fig. 14 BxPC3

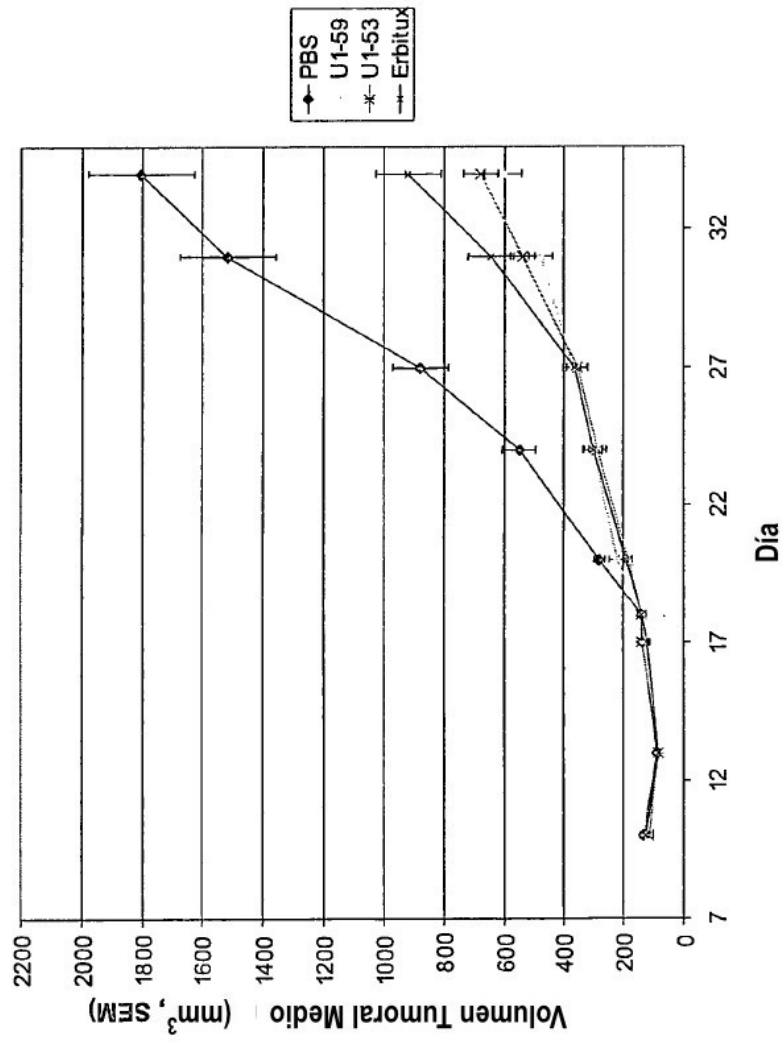


Fig. 15
Combinación de BxPC3

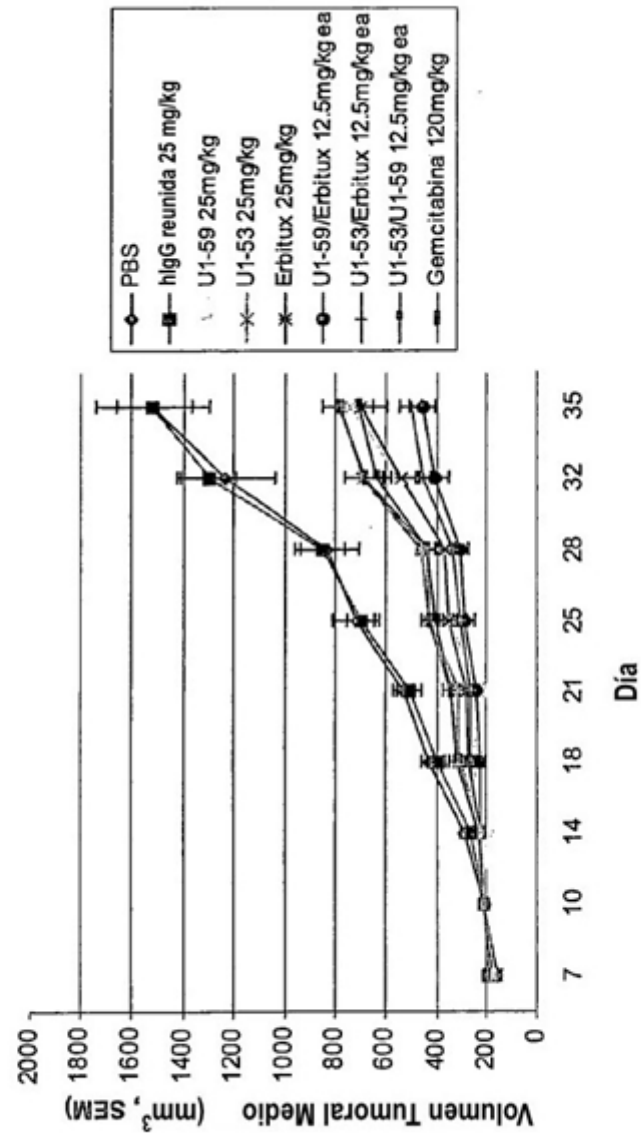


Fig. 16_{HT144}

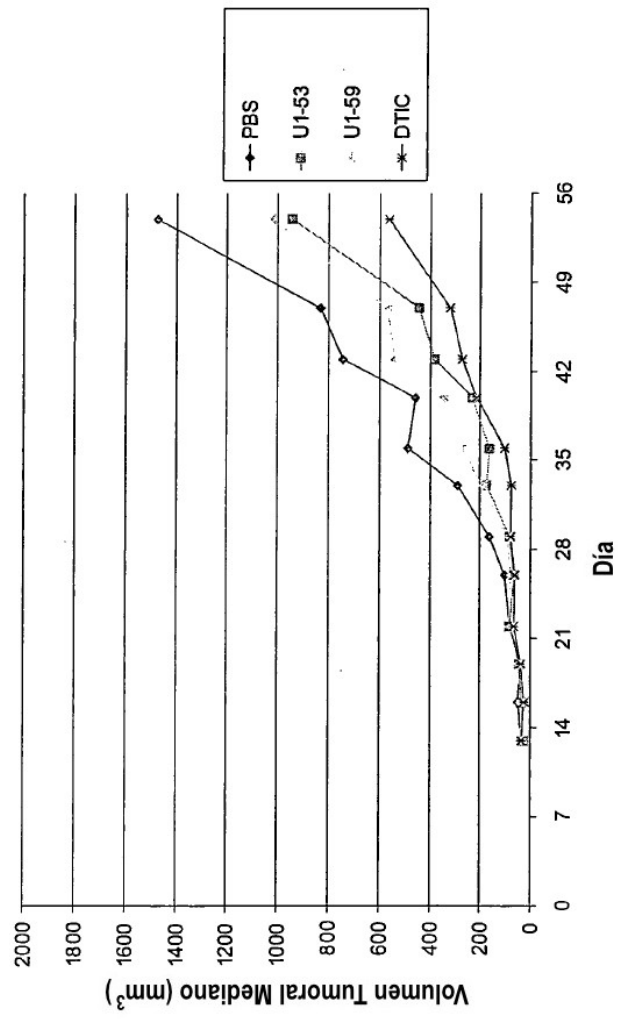


Fig. 17

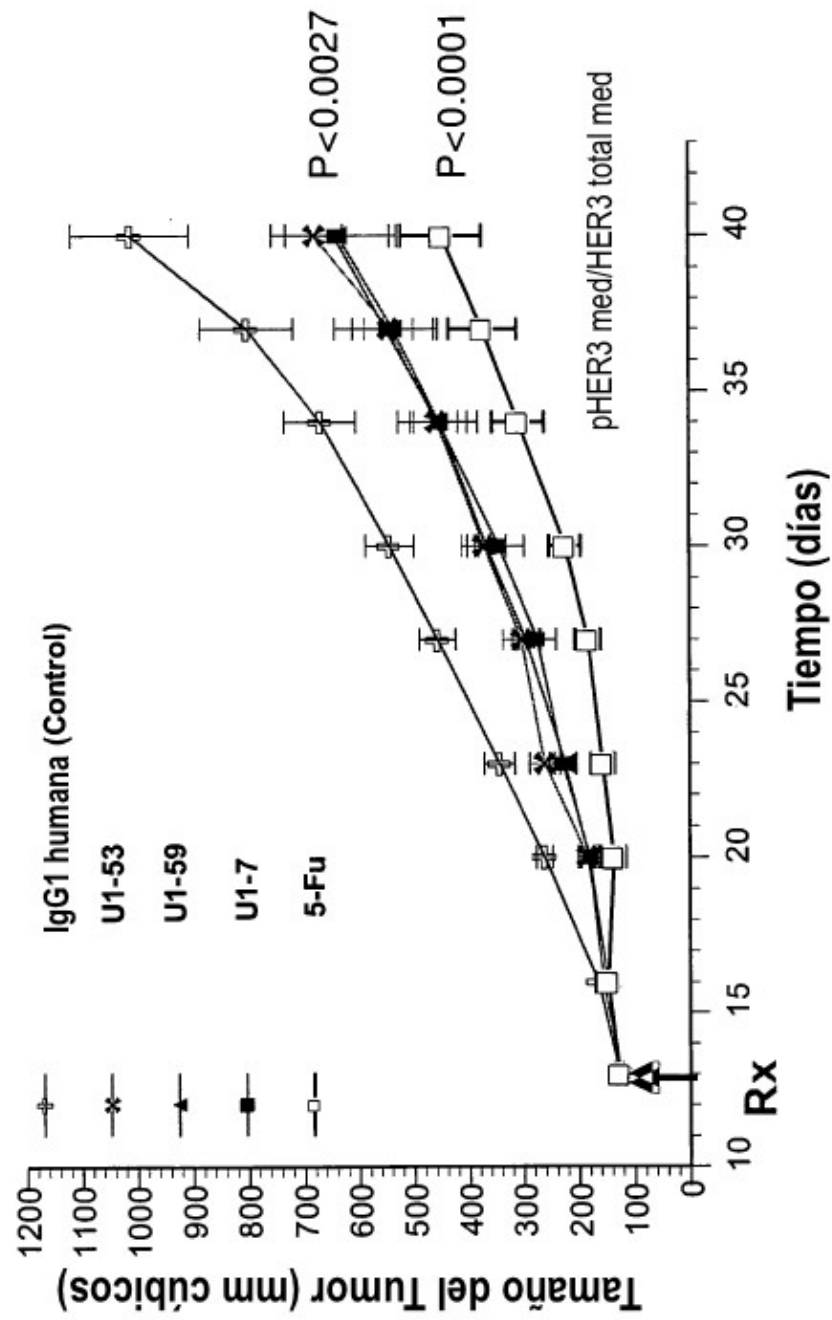


Fig. 18

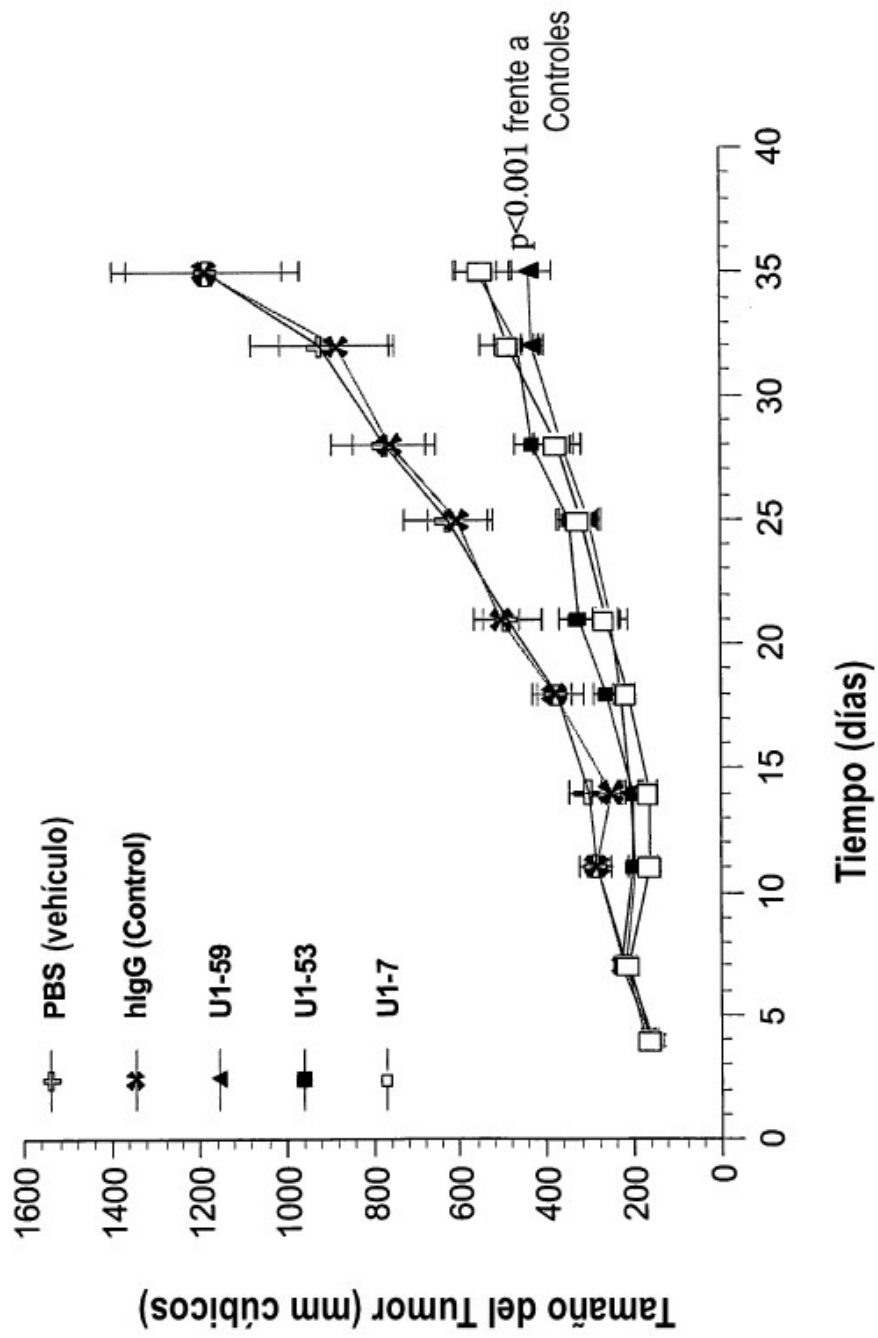


Fig. 19

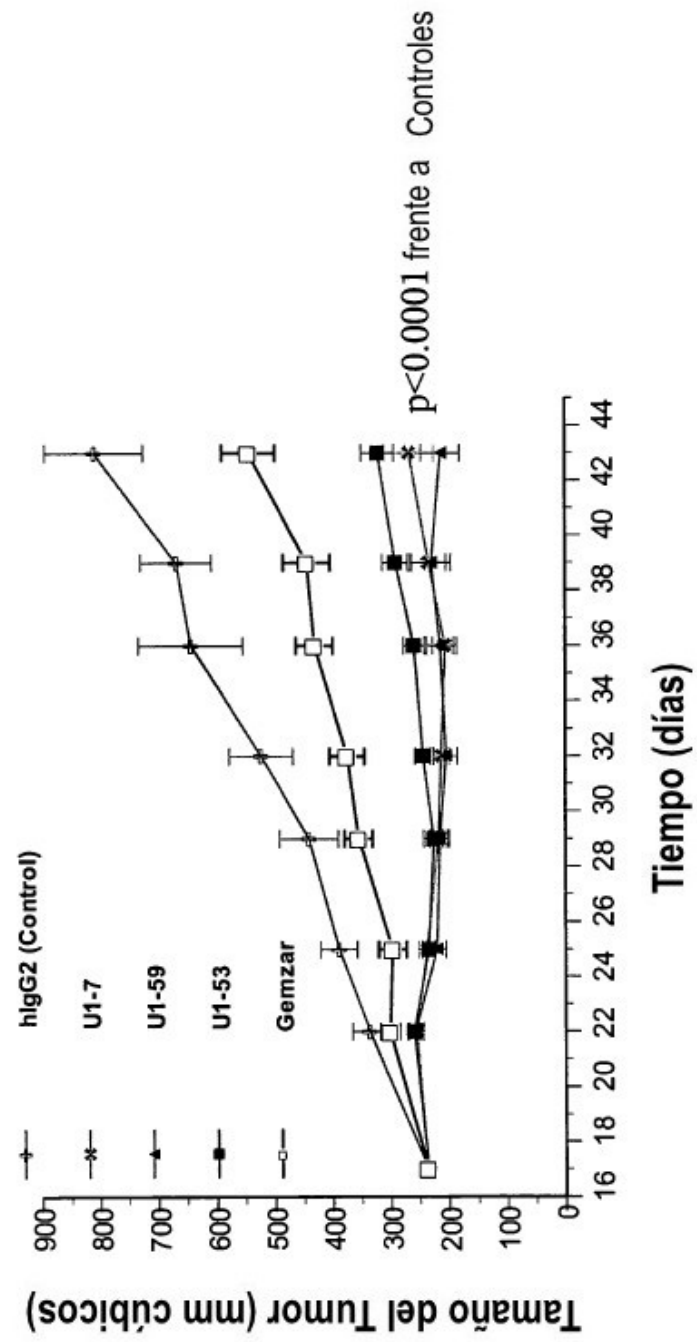


Fig. 20

