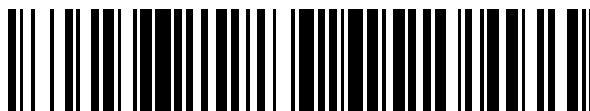


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 910**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2016 PCT/IB2016/054834**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2017 WO17025918**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2016 E 16766384 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 3334431**

54 Título: **5-Bromo-2,6-di-(1H-pirazol-L-il)pirimidin-4-amina para su uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

11.08.2015 EP 15382425
13.05.2016 US 201662335984 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.05.2020

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (50.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH y
PALOBIOFARMA, S.L. (50.0%)

72 Inventor/es:

BILIC, SANELA;
CAMACHO GÓMEZ, JUAN ALBERTO;
CAMERON, JOHN SCOTT;
CASTRO-PALOMINO LARIA, JULIO CÉSAR y
HOWARD, JR., DANNY ROLAND

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 761 910 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

5-Bromo-2,6-di-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina para su uso en el tratamiento del cáncer

5 Lista de secuencias

La presente solicitud contiene una Lista de secuencias que se ha presentado por vía electrónica en formato ASCII. Dicha copia ASCII, creada el 5 de mayo de 2016, tiene como nombre PAT057215-US-PSP_SL.txt y un tamaño de 207 763 bytes.

10

Campo de la invención

La presente invención se refiere a 5-bromo-2,6-di-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina, sus sales farmacéuticamente aceptables y cocrystalos de estas y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para su uso en el tratamiento del cáncer, especialmente carcinomas, específicamente para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón, y de manera más específica para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.

15

Otros objetivos de la presente invención son proporcionar el tratamiento del cáncer, especialmente carcinomas, específicamente cáncer de pulmón, y más específicamente cáncer de pulmón no microcítico mediante la administración de un compuesto de fórmula (I), o mediante la administración de una composición farmacéutica o producto combinado que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se define en las reivindicaciones.

20

Antecedentes de la invención

El cáncer es un problema sanitario público importante en todo el mundo. En la actualidad, es la segunda causa de mortalidad más importante en los Estados Unidos y en varios países desarrollados, y se espera que supere a las enfermedades cardíacas como la principal causa de mortalidad en los próximos años. (Siegel R L, *et al.*, *Cancer Statistics*, 2015, *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5-29. VC 2015 American Cancer Society y referencias en ella).

25

Se considera al cáncer una enfermedad compleja que está influida tanto por procesos cancerosos intrínsecos de las células como extrínsecos a las células. Varios estudios realizados en diversos modelos *in vitro* y en animales incluidos, por ejemplo, la metástasis pulmonar, células de adenocarcinoma pulmonar humano, células de melanoma murino, células de cáncer ovárico murino, células de cáncer de mama murino, han confirmado que la actuación sobre el sistema adenosinérgico tiene un potencial enorme para desarrollar diferentes tratamientos. Varias líneas de investigación resaltan la importancia de la adenosina como un factor autocrino y paracrino regulador crucial que se acumula en el microentorno neoplásico. La adenosina extracelular, que está presente normalmente en concentraciones elevadas en los tejidos cancerosos, es un mediador crucial en la alteración de las funciones celulares inmunitarias en el cáncer. Esto es debido posiblemente a que las rutas del receptor de la adenosina de las células inmunitarias que están sumamente reguladas experimentan alteraciones considerables en los tumores, y de esta manera se produce un cambio en las funciones de estas células de la supervisión inmunitaria y defensa del hospedador a la estimulación de la transformación y crecimiento de las células cancerosas. (Antonoli L *et al.*, *Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine*, *Nature*, 842, diciembre 2013, volumen 13, y referencias en ella).

30

35

40

Como se sabe, los tumores utilizan numerosos mecanismos inmunosupresores para facilitar el crecimiento tumoral (Koebel CM. *et al.*, *Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state*, *Nature*. 2007, 450, 7171:903-907 y Schreiber RD. *et al.*, *Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion*, *Science*. 2011, 331, 6024:1565-1570). Existen estudios que establecen que uno de tales mecanismos está mediado por el catabolismo del AMP extracelular en adenosina inmunosupresora (Ohta A. *et al.*, *A2A adenosine receptor protects tumors from antitumor T cells*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103: 13132-13137 y Ohta A. *et al.*, *A2A adenosine receptor may allow expansion of T cells lacking effector functions in extracellular adenosine-rich microenvironments*. *J Immunol*. 2009, 183, 9:5487-5493). En primer lugar, el ATP extracelular será convertido en AMP por la ectoenzima CD39. Posteriormente, la desfosforilación del AMP mediante la ectoenzima CD73 dará como resultado la producción de adenosina extracelular.

45

50

Durante este proceso, la actividad de la adenosina-cinasa también está suprimida lo que provoca la inhibición de la actividad natural de esta enzima y un aumento en los niveles de adenosina. Por ejemplo, en condiciones hipóxicas durante la inflamación o dentro del microentorno tumoral, la inhibición de la adenosina-cinasa provoca un aumento de 15-20 veces en los niveles tanto extracelulares como intracelulares de adenosina (Decking UK. *et al.*, *Hypoxia-induced inhibition of adenosine kinase potentiates cardiac adenosine release*. *Circ. Res*. 1997; 81(2):154-164. doi: 10.1161/01.RES.81.2.154). La adenosina extracelular generada se une a cuatro receptores conocidos de la superficie celular (A1, A2A, A2B y A3) que están expresados en múltiples subconjuntos inmunitarios incluidos los linfocitos T, linfocitos citolíticos naturales (NK, por sus siglas en inglés), linfocitos T citolíticos naturales, macrófagos, células dendríticas y células supresoras mieloides (MDSC, por sus siglas en inglés). Los subtipos de receptores A2A y A2B son esencialmente responsables de los efectos inmunosupresores de la adenosina. Comparten una ruta de señalización común, y dan como resultado ambos la activación de la adenilato ciclasa y la acumulación del AMPc intracelular. Se han proporcionado además varias pruebas que demuestran que el AMPc intracelular es la molécula señalizadora que inhibe la señalización del receptor de los linfocitos

55

60

65

T en las etapas temprana y tardía de la ruta de activación de linfocitos T activada por el receptor de los linfocitos T. (Ohta A, Sitkovsky M, Role of G-protein-coupled adenosine receptors in downregulation of inflammation and protection from tissue damage, *Nature*, 2001, 414: 916-920).

5 Se ha sugerido que la eliminación genética del receptor A_{2a} o la inhibición de la señalización del receptor A_{2a} utilizando antagonistas del receptor A_{2a} previene la inhibición de los linfocitos T antitumorales y posibilita el rechazo del tumor (Ohta A. *et al.*, A_{2a} adenosine receptor protects tumors from antitumor T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 13132-13137).

10 El receptor A_{2a} funciona como un regulador negativo no redundante de linfocitos T activados para proteger tejidos normales de un daño inflamatorio colateral excesivo. Se ha propuesto que el receptor A_{2a} también puede proteger «de manera errónea» los tejidos cancerosos. Se ha razonado que si este fuera ciertamente el caso, entonces la inactivación genética o antagonismo farmacológico del receptor A_{2a} prevendría la inhibición de los linfocitos T antitumorales y de esta manera mejoraría el rechazo del tumor por parte de estos linfocitos T desinhibidos (Sitkovsky M. *et al.*, Adenosine A_{2a} receptor antagonists: blockade of adenosinergic effects and T regulatory cells, *British Journal of Pharmacology*, 2008, 153, S457-S464).

20 El cáncer de pulmón es la causa principal de muerte por cáncer en todo el mundo y es el cáncer más común en todo el mundo desde 1985, tanto lo que se refiere a la incidencia como a la mortalidad. De manera global, el cáncer de pulmón es el factor contribuyente más importante en los nuevos diagnósticos de cáncer (12,4% de todos los nuevos casos de cáncer) y la mortalidad debida al cáncer (17,6% de todas las muertes debidas al cáncer).

25 El cáncer de pulmón se genera en las células del epitelio respiratorio y se puede dividir en dos categorías amplias. El cáncer de pulmón microcítico (SCLC, por sus siglas en inglés) es un tumor sumamente maligno derivado de células que muestran características neuroendocrinas y supone un 15% de los casos de cáncer de pulmón. El cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés), que supone el 85% restante de los casos, se divide además en 3 subtipos patológicos principales: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma macrocítico. El adenocarcinoma en sí mismo supone un 38,5% de todos los casos de cáncer de pulmón, suponiendo el carcinoma de células escamosas un 20% y suponiendo el carcinoma macrocítico un 2,9%. En las últimas décadas, la incidencia del adenocarcinoma ha aumentado de manera importante, y el adenocarcinoma reemplazado al carcinoma de células escamosas como el tipo más prevalente de NSCLC. (De la Cruz, C *et al.*, Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention, *Clin Chest Med.* diciembre de 2011; 32(4)).

35 Especialmente, en el caso de NSCLC, la etapa de la enfermedad determina el tratamiento, el cual incluye cirugía, radiación, quimioterapia doble con platino y recientemente terapias dirigidas que interrumpen la rutas de señalización responsables de la proliferación y supervivencia celulares. Las etapas más tempranas de la enfermedad se benefician de la quimioterapia sistémica (doble con platino, taxanos, gemcitabina, pemetrexed) (Azzoli CG. *et al.*, 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer, *J Oncol Pract.* 2012; 8:63-6 doi:10.1200/JOP.2011.000374), que da como resultado una eficacia moderada, por lo tanto, la estrategia terapéutica multimodal se ha vuelto una opción de tratamiento importante para los pacientes con NSCLC. En varios estudios, se demostró que combinaciones de dos o más fármacos tienen una eficacia superior pero a expensas de una mayor toxicidad (Yoshida T. *et al.*, Comparison of adverse events and efficacy between gefitinib and erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis, *Med Oncol.* 2013; 30:349).

45 Recientemente, se han estado desarrollando varias estratégicas para reforzar las respuestas contra el cáncer de los linfocitos T y restaurar su capacidad para detectar y atacar células cancerosas entre ellas se han desarrollado mAb que bloquean los eventos de linfocitos T mediados por la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1) y el antígeno 4 asociado a linfocitos citotóxicos (CTLA4).

50 Ipilimumab, un mAb totalmente humano contra CTLA4, ha mostrado una tendencia hacia un beneficio clínico mayor entre pacientes con SQCLC (Lynch T.J. *et al.*, Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study, *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2046-54). Los mAb PD-1 (MEDI4735, BMS-936558, BMS-936559) han demostrado regresiones tumorales sostenidas notables en los pacientes con NSCLC avanzado con un pretratamiento importante (Brahmer J.R. *et al.*, Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer, *N Engl J Med.* 2012; 366: 2455-65).

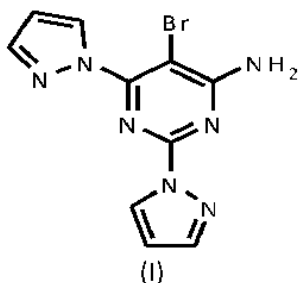
60 Se dispone de estudios que muestran las alteraciones que provocan cambios en el microentorno tumoral extracelular. Una de tales alteraciones extracelulares es el aumento de las concentraciones de adenosina, que afectan al rechazo mediado por linfocitos T y estimulan la angiogénesis. El estudio mostró un número significativo de adenocarcinomas de pulmón que expresan el receptor A_{2a} de adenosina, lo que refuerza las pruebas de antagonistas del receptor A_{2a} de adenosina como terapias contra el cáncer. (Mediavilla-Varela, M *et al.*, Antagonism of adenosine A_{2a} receptor expressed by lung adenocarcinoma tumor cells and cancer associated fibroblasts inhibits their growth, *Cancer Biology & Therapy*, septiembre de 2013, 14:9, 860-868).

A pesar del desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, NSCLC sigue teniendo una tasa de supervivencia a 5 años de tan solo un 14% lo que da a entender que es necesario continuar la investigación para obtener tratamientos novedosos (Spira A. *et al.*, Multidisciplinary management of lung cancer, *N Engl J Med.* 2004; 350:379-92 doi: 10.1056/NEJMra035536).

5 Compendio de la invención

Se siguen necesitando nuevos tratamientos y terapias para el tratamiento del cáncer. La solicitud de patente internacional WO 2011/121418 A1 divulga un grupo de derivados de 4-aminopirimidina como antagonistas de los receptores A_{2a} y su uso en el tratamiento de afecciones o enfermedades susceptibles de mejora tras el antagonismo de dichos receptores de adenosina. Aunque el tratamiento del cáncer no se menciona específicamente en el documento WO 2011/121418 A1, los inventores han investigado la eficacia de los compuestos descritos en el documento WO 2011/121418 A1 en el tratamiento del cáncer y han descubierto de manera inesperada que no todos los antagonistas de A_{2A} cubiertos por las reivindicaciones del documento WO 2011/121418 A1 son eficaces en el tratamiento del cáncer, particularmente carcinomas, en particular cáncer de pulmón.

15 Para los inventores de la presente invención ha resultado sorprendente descubrir recientemente que la 5-bromo-2,6-di-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina de fórmula (I)



20 tiene una eficacia significativamente mayor para el tratamiento del cáncer, particularmente carcinomas, más específicamente cáncer de pulmón, y más específicamente cáncer de pulmón no microcítico, en comparación con otros antagonistas del receptor A_{2a} de adenosina divulgados en dicha solicitud de patente WO 2011/121418 A1. Además, el compuesto de fórmula (I) ha demostrado un efecto sinérgico con otros agentes inmunoterapéuticos para estimular el sistema inmunitario para el tratamiento del cáncer.

25 En un aspecto, la presente invención proporciona 5-bromo-2,6-di-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y cocristales de estas para su uso en el tratamiento del cáncer, particularmente carcinomas, más específicamente cáncer de pulmón, y más específicamente cáncer de pulmón no microcítico. La 5-bromo-2,6-di-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina tiene la capacidad de estimular el sistema inmunitario y de bloquear uno de los mecanismos de evasión utilizados por los tumores. Otra ventaja la proporciona el perfil de baja toxicidad de dicho compuesto, que ya se ha estudiado en diferentes modelos en animales en comparación con la quimioterapia clásica y con otros antagonistas del receptor de adenosina conocidos en la técnica. Otro punto diferencial es la posibilidad de administrarlo por vía oral.

35 La presente invención se refiere a 5-bromo-2,6-di-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina, sus sales farmacéuticamente aceptables y cocristales de estas, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a combinaciones de dicho compuesto con uno o más agentes inmunoterapéuticos útiles en el tratamiento del cáncer, para su uso en el tratamiento del cáncer, particularmente para su uso en el tratamiento de carcinomas, específicamente para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón, y de manera más específica para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.

40 En otra realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este o cocristales de estos, y uno o más agentes inmunoterápicamente activos tal como se define en las reivindicaciones.

45 En otro aspecto, la presente divulgación también se refiere al uso de una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este o cocristales de estos, y uno o más agentes inmunoterápicamente activos, para la elaboración de un medicamento para tratar el cáncer.

50 También se divulgan kits, por ejemplo, kits terapéuticos, que incluyen el agente inmunoterapéutico y el compuesto de Fórmula (I), e instrucciones de uso.

55

En una realización, una combinación descrita en la presente incluye como agente inmunoterapéutico, un inhibidor de PD-1. En algunas realizaciones, la combinación se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en la presente, por ejemplo, un tumor sólido o una neoplasia maligna hematológica.

5 En un aspecto de la realización, el inhibidor de PD-1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-1 que se selecciona entre Nivolumab, Pembrolizumab y Pidilizumab.

10 En otro aspecto de la realización anterior, el inhibidor de PD-1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-1 que se divulga en el documento US 2015/0210769, publicado el 30 de julio de 2015, titulado "Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof".

15 En otra realización más, una combinación descrita en la presente incluye como agente inmunoterapéutico, un inhibidor de PD-L1. En algunas realizaciones, la combinación se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en la presente, por ejemplo, un tumor sólido o una neoplasia maligna hematológica.

20 En un aspecto de la realización anterior, el inhibidor de PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1 seleccionado entre YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C y MDX-1105.

En otro aspecto de la realización anterior, el inhibidor de PD-L1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 divulgada en el documento US 2016/0108123, presentado el 13 de octubre de 2015, titulado "Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof".

Descripción de las figuras

25 - La Figura 1a muestra la actividad antitumoral del Compuesto de fórmula (I) administrado por vía oral en dos modelos de cáncer en ratones singénicos. (se muestra la media de nódulos pulmonares de 9-10 ratones/grupo ± errores estándar; *: P < 0,05 según la prueba de la T de Student).

30 - Las Figuras 1b y 1c muestran la actividad antitumoral del Compuesto A y Compuesto B administrados por vía oral en dos modelos de cáncer en ratones singénicos. (se muestra la media de nódulos pulmonares de 9-10 ratones/grupo ± errores estándar; *: P < 0,05 según la prueba de la T de Student).

35 - La Figura 2 muestra la capacidad de la combinación del compuesto de fórmula (I) y del anticuerpo anti-PD-L1 para aumentar de manera significativa la secreción de interferón gamma de células tumorales de pulmón no estimuladas.

- La Figura 3 muestra que la secreción de interferón gamma de células tumorales de pulmón estimuladas con IL-2 se puede aumentar de manera significativa mediante el tratamiento con el compuesto de fórmula (I). El efecto es más pronunciado cuando las células se tratan con la combinación del compuesto de fórmula (I) y el anticuerpo anti-PD-1.

40 - Las Figuras 4-7 muestran que ni el tratamiento de células tumorales estimuladas con IL-2 con el compuesto A o el compuesto B, ni con la combinación correspondiente de los compuestos A o B con anticuerpos anti-PD-L1 o anti-PD-1 es capaz de incrementar la cantidad de interferón gamma producido.

45 - Las Figuras 8a - 8g muestran los resultados relacionados con la secreción de diferentes interleucinas (IL-5, IL-17, IL-1b, IL-13, IL-10, TNFα and MIP 1b) en el medio, debido a la estimulación con el compuesto de fórmula (I).

- La Figura 9 presenta el análisis estructural de los clones BAP049 humanizados (a, b, c, d y e representan diversos tipos de secuencias de la región de armazón). También se muestran las concentraciones de los mAB en las muestras.

50 - La Figura 10 presenta la clasificación de clones BAP049 humanizados en función de los datos FACS, de unión competitiva y del análisis estructural. También se muestran las concentraciones de los mAB en las muestras.

Se utilizan las siguientes abreviaturas en las leyendas de las Figuras 2-8:

55 Tu = Células tumorales de pulmón (sin tratamiento); IFNγ = Interferón gamma; IL1b = Interleucina-1b; IL13 = Interleucina-13; IL10 = Interleucina-10; IL5 = Interleucina-5; IL17 = Interleucina-17; TNFα = Factor de necrosis tumoral alfa; MIP1b = Proteína inflamatoria de macrófagos 1 beta.

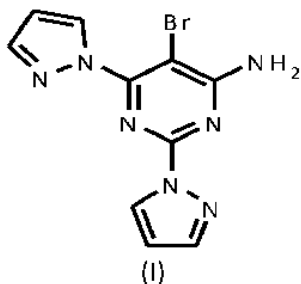
60 Anti-PD-L1 = anticuerpo monoclonal humano contra el receptor PD-L1 100 µg de Grado Funcional Purificado adquirido de eBioscience, n.º 16-5983-82.

Anti-PD-1 = anticuerpo monoclonal humano contra el receptor PD-1 100 µg de Grado Funcional Purificado adquirido de eBioscience, n.º 16-9989-82.

65

Descripción detallada de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a 5-bromo-2,6-di-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina de fórmula (I)



5

sus sales farmacéuticamente aceptables o cocrystalos de estas para su uso en el tratamiento del cáncer, particularmente carcinomas, específicamente cáncer de pulmón y más específicamente cáncer de pulmón no microcítico.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a 5-bromo-2,6-di-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables o cocrystalos de estas para su uso en el tratamiento del cáncer, particularmente carcinomas, más específicamente cáncer de pulmón, y más específicamente cáncer de pulmón no microcítico.

15 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende 5-bromo-2,6-di-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina de fórmula (I), su sal farmacéuticamente aceptable o cocrystalos de estas para su uso en el tratamiento del cáncer, particularmente carcinomas, específicamente cáncer de pulmón, y más específicamente cáncer de pulmón no microcítico.

20 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende 5-bromo-2,6-di-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina de fórmula (I), su sal farmacéuticamente aceptable o cocrystalos de estas para su uso como un medicamento para tratar el cáncer, particularmente carcinomas, específicamente cáncer de pulmón, y más específicamente cáncer de pulmón no microcítico.

25 En otro aspecto adicional, la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende 5-bromo-2,6-di-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables o cocrystalos de estas y uno o más agentes inmunoterapéuticos útiles en el tratamiento del cáncer, tal como se define en la reivindicaciones.

30 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una combinación tal como se describe en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento del cáncer, particularmente carcinomas, específicamente cáncer de pulmón y más específicamente cáncer de pulmón no microcítico.

35 En otro aspecto adicional, la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende 5-bromo-2,6-di-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables o cocrystalos de estas y uno o más agentes inmunoterapéuticos útiles en el tratamiento del cáncer, para su uso como un medicamento para tratar el cáncer.

40 En otro aspecto más de la presente invención se hace referencia al tratamiento del cáncer, particularmente carcinomas, específicamente cáncer de pulmón y más específicamente cáncer de pulmón no microcítico, mediante la administración de:

- Un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables o cocrystalos de estos, o
- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables o cocrystalos de estos, o
- Un producto combinado que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystalos de estos.

50 En una realización preferida, la 5-bromo-2,6-di-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina de fórmula (I), su sal farmacéuticamente aceptable o cocrystalos de estas, las combinaciones que comprenden dichos compuestos y uno o más agentes inmunoterapéuticos útiles en el tratamiento del cáncer y las composiciones farmacéuticas se comprenden dichos compuestos se utilizan en el tratamiento del cáncer de pulmón, más preferentemente cáncer de pulmón no microcítico

55 En una realización preferida de la presente invención, el producto combinado que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal de estos es para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón, específicamente cáncer de pulmón no microcítico. En una realización más preferida de la presente invención, el producto

combinado que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal de estos y un anticuerpo anti-PD-L1, tal como MPDL3280A, MEDI4736, MDX-1105 o un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en el documento US 2016/0108123-A1, es para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón, específicamente cáncer de pulmón no microcítico.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, el producto combinado que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal de estos y un anticuerpo anti-PD-1, tal como MDX-1106, MK3475, CT-011, AMP-224 o una molécula de anticuerpo anti-PD-1 tal como se describe en el documento WO2015/112900, es para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón, específicamente cáncer de pulmón no microcítico.

La presente invención se puede emplear en referencia a un sujeto humano o animal, más preferentemente un mamífero, más preferentemente un sujeto humano.

Definiciones

Tal como se utiliza en el presente documento, el término «cáncer» se utiliza para designar un grupo de enfermedades que conllevan un crecimiento celular anómalo con la posibilidad de invadir otras partes del cuerpo o extenderse a estas. Los cánceres se clasifican según el tipo de células a las que se asemejan las células tumorales y de las que, por lo tanto, se supone que son el origen del tumor. Estos tipos incluyen el carcinoma, sarcoma, linfoma y leucemia, tumor de células germinales y blastoma.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término «carcinoma» se utiliza para designar cánceres derivados de células epiteliales. Este grupo incluye muchos de los cánceres más habituales, especialmente en personas de edad avanzada e incluye casi todos los que se desarrollan en la mama, próstata, pulmón, páncreas y colon.

Por ejemplo, el término «cáncer» incluye, sin carácter limitante, un tumor sólido, un cáncer hematológico (por ejemplo, leucemia, linfoma, mieloma, por ejemplo, mieloma múltiple) y una lesión metastásica. En una realización, el cáncer es un tumor sólido. Los ejemplos de tumores sólidos incluyen neoplasias malignas, por ejemplo, sarcomas y carcinomas, por ejemplo, adenocarcinomas de los diversos sistemas de órganos, tales como aquellos que afectan al pulmón, mama, ovario, linfoides, gastrointestinal (por ejemplo, de colon), anal, genitales y del tracto genitourinario (por ejemplo, renal, urotelial, de células de la vejiga, de próstata), de faringe, del SNC (por ejemplo, de cerebro, neural o de células gliales), de cabeza y cuello, de piel (por ejemplo, melanoma) y de páncreas, así como también adenocarcinomas que incluyen neoplasias malignas tales como cánceres de colon, cáncer rectal, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer del intestino delgado y cáncer de esófago. El cáncer puede estar en una etapa temprana, intermedia, tardía o ser cáncer metastásico.

En una realización, el cáncer se elige entre un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) (por ejemplo, un NSCLC con histología escamosa y/o no escamosa, o un adenocarcinoma de NSCLC)), un melanoma (por ejemplo, un melanoma avanzado), un cáncer renal (por ejemplo, un carcinoma de células renales), un cáncer de hígado, un mieloma (por ejemplo, un mieloma múltiple), un cáncer de próstata, un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama que no expresa uno, dos o ninguno de: receptor de estrógeno, receptor de progesterona o Her2/neu, por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo), un cáncer colorrectal, un cáncer pancreático, un cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés), cáncer anal, cáncer gastroesofágico, cáncer de tiroides, cáncer cervicouterino, una enfermedad linfoproliferativa (por ejemplo, una enfermedad linfoproliferativa posterior a un trasplante) o un cáncer hematológico, linfoma de linfocitos T, linfoma de linfocitos B, un linfoma no hogdkiniano, o una leucemia (por ejemplo, una leucemia mieloide o una leucemia linfoides).

En otra realización, el cáncer puede ser, por ejemplo, un cáncer descrito en la presente, tal como cáncer de pulmón (escamoso), cáncer de pulmón (adenocarcinoma) cáncer de cabeza y cuello, cáncer cervicouterino (escamoso), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, melanoma, cáncer nasofaríngeo (por ejemplo, carcinoma nasofaríngeo recurrente local o metastásico diferenciado o no diferenciado) o cáncer de mama.

En otra realización, el cáncer se elige entre un carcinoma (por ejemplo, carcinoma avanzado o metastásico), melanoma o un carcinoma de pulmón, por ejemplo, un carcinoma de pulmón no microcítico.

En una realización, el cáncer es un cáncer de pulmón, por ejemplo, un cáncer de pulmón no microcítico o cáncer de pulmón microcítico.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión «cáncer de pulmón» (también conocido como carcinoma del pulmón o carcinoma pulmonar) se utiliza para designar tumores pulmonares malignos caracterizados por un crecimiento celular descontrolado en los tejidos del pulmón.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión «carcinoma pulmonar no microcítico» (NSCLC) se utiliza para designar a cualquier tipo de cáncer de pulmón que no es el carcinoma de pulmón microcítico (SCLC, por sus siglas en inglés).

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión «tratamiento inmunoterapéutico» se refiere a una clase amplia de terapias designadas para suscitar la destrucción mediada por el sistema inmunitario de las células tumorales. En dichas terapias se utilizan agentes inmunoterapéuticos.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión «agentes inmunoterapéuticos» se refiere a compuestos útiles para llevar a cabo el tratamiento inmunoterapéutico del cáncer, tales como un agente seleccionado a partir del grupo constituido por anticuerpos anti-CTLA4, tales como Ipilimumab y Tremelimumab, anticuerpos anti-PD-1 tales como MDX-1106, MK3475, CT-011, AMP-224 o una molécula de anticuerpo anti-PD-1 tal como se describe en el documento WO2015/112900; y anticuerpos anti-PD-L1 tales como MEDI4736, MDX-1105 o un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en el documento US 2016/0108123.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «muerte programada 1» o «PD-1» (por su siglas en inglés) incluye isoformas de mamífero, por ejemplo, PD-1 humana, homólogos de especie de PD-1 humana y análogos que comprenden al menos un epítipo común con PD-1. La secuencia de aminoácidos de PD-1, por ejemplo, PD-1 humana, se conoce en la técnica, por ejemplo, Shinohara T *et al.* (1994) *Genomics* 23(3):704-6; Finger LR, *et al.* *Gene* (1997) 197(1-2):177-87.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «ligando de muerte programada 1» o «PD-L1» (por su siglas en inglés) incluye isoformas de mamífero, por ejemplo, PD-L1 humana, homólogos de especie de PD-1 humana y análogos que comprenden al menos un epítipo común con PD-L1. La secuencia de aminoácidos de PD-L1, por ejemplo, PD-1 humana, se conoce en la técnica, por ejemplo, Dong *et al.* (1999) *Nat Med.* 5(12):1365-9; Freeman *et al.* (2000) *J Exp Med.* 192(7):1027-34).

Tal como se utiliza en la presente, el término «cocristales» se utiliza para designar materiales cristalinos compuestos de dos o más moléculas en la misma red cristalina, más particularmente cocristales formados por una molécula de 5-bromo-2,6-di-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina de fórmula (I), su sal farmacéuticamente aceptable y un ácido mono-, di- o tricarbóxico farmacéuticamente aceptable tal como el mandélico, benzoico, acético, 1-hidroxi-2-naftoico, piroglutámico, benzoico, fórmico, hipúrico, láctico, propiónico, glucurónico, pirúvico, sórbico, butírico, valérico, caproico, caprílico, glicólico, salicílico, fumárico, maleico, málico, oxálico, succínico, tartárico, malónico, glucónico, glutárico, adípico, pimélico, glutámico, mesacónico, citracónico, itacónico, múcico, ftálico, oxalacético, aspártico, glutámico, acetoacético, levulínico, cítrico, isocítrico, aconítico, propano-1,2,3-tricarboxílico, más preferentemente un ácido dicarbóxico farmacéuticamente aceptable tal como los ácidos fumárico, maleico, málico, oxálico, succínico, tartárico, malónico, glucónico, glutárico, adípico, pimélico, glutámico, mesacónico, citracónico, itacónico, múcico, ftálico, oxalacético, aspártico, glutámico, acetoacético y levulínico, y más específicamente con los ácidos succínico, fumárico y ftálico.

Tal como se utilizan en la presente, los términos «sal» o «sales» se refieren a una sal de adición de ácido o base de un compuesto de la invención. El término «sales» incluye en particular «sales farmacéuticamente aceptables». La expresión «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que habitualmente no son indeseadas desde un punto de vista biológico o de otra forma. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

Se pueden formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ejemplos de ácido inorgánico incluyen el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico y los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o *p*-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen los hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio potasio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

Otras sales preferidas de acuerdo con la invención son los compuestos de amonio cuaternario donde se asocia un equivalente de un anión (X-) con la carga positiva del átomo N. X- puede ser un anión de diversos ácidos minerales tales como, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato o un anión de un ácido orgánico tal como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato. X- es preferentemente un anión seleccionado entre cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferentemente, X- es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

Tal como se utiliza en la presente, el término «combinación» se refiere a una combinación fija en una forma farmacéutica unitaria o a una administración combinada donde un compuesto de Fórmula I y un componente de la combinación (es decir, un agente inmunoterapéutico) se pueden administrar de manera independiente a la vez o por separado en intervalos de tiempo, especialmente cuando esos intervalos permiten que los componentes de la combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico. Los diferentes componentes se pueden empaquetar en un kit o por separado. Uno o los dos componentes (por ejemplo, polvos o líquidos) se pueden reconstituir o diluir hasta una dosis deseada antes de la administración.

5 Los términos «coadministración» o «administración combinada» o similares, tal como se utilizan en la presente, se pretende que abarquen la administración del componente de la combinación seleccionado a un único sujeto que lo necesite (por ejemplo, un paciente), y se pretende que incluyan pautas de tratamiento en las que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o a la vez.

10 Los términos «combinación farmacéutica» y «producto combinado» se utilizan indistintamente y se refieren a una combinación fija en una forma farmacéutica unitaria o a una combinación no fija o a un kit de partes para la administración combinada donde dos o más agentes terapéuticos se pueden administrar de manera independiente a la vez o por separado en intervalos de tiempo, especialmente cuando esos intervalos permiten que los componentes de la combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico. La expresión «combinación fija» significa que el compuesto de Fórmula I y un componente de la combinación (es decir, un agente inmunoterapéutico) se administran ambos a un paciente de forma simultánea en forma de una única entidad o dosificación. La expresión «combinación no fija» significa que el compuesto de Fórmula I y un componente de la combinación (es decir, el agente inmunoterapéutico), se administran ambos a un paciente como entidades separadas ya sea de forma simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos, donde tal administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la politerapia, por ejemplo, la administración de tres o más agentes terapéuticos. En una realización preferida, la combinación farmacéutica es una combinación no fija.

20 La expresión «terapia combinada» se refiere a la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar un cáncer tal como se describe en la presente divulgación. Tal administración engloba la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una proporción fija de los principios activos. De manera alternativa, tal administración engloba la coadministración en envases múltiples o independientes (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos y líquidos) para cada principio activo. Los polvos y/o líquidos se pueden reconstituir o diluir hasta una dosis deseada antes de la administración. Además, tal administración también engloba el uso de cada tipo del agente terapéutico de una manera secuencial, ya sea aproximadamente a la vez o en momentos diferentes. En cada caso, la pauta de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación farmacológica para tratar las afecciones o trastornos descritos en la presente.

30 Tal como se utiliza en la presente, las expresiones «portador farmacéuticamente aceptable» o «vehículo farmacéuticamente aceptable» se utilizan indistintamente e incluyen todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, estabilizantes farmacológicos, aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y similares y combinaciones de estos, tal como serían conocidos por los expertos en la técnica (remítase, por ejemplo, a *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.^a ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Salvo en lo que concierne a cualquier portador convencional que sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

40 La expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» de un compuesto de la presente invención (compuesto de Fórmula I) se refiere a una cantidad del compuesto de Fórmula I que suscitará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una actividad enzimática o proteica, o mejorará los síntomas, aliviará afecciones, retrasará o demorará el avance de la enfermedad o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de Fórmula I que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por el receptor A_{2a}, o (ii) asociada con la actividad del receptor A_{2a}, o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anómala) del receptor A_{2a}; o (2) reducir o inhibir la actividad del receptor A_{2a}. En otra realización no limitante, la expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de Fórmula I que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad del receptor A_{2a}; o reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión del receptor A_{2a}.

55 El término «sujeto», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un animal. Habitualmente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos, de sexo masculino o femenino), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano.

60 Tal como se utiliza en la presente, el término «tratar», «que trata» o «tratamiento» de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta). En otra realización, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a mitigar o mejorar al menos un parámetro físico incluidos los que pueden no ser perceptibles por el paciente. En otra realización más, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambas. En otra realización más, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o avance de la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza en la presente, un sujeto «necesita» un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría desde un punto de vista biológico, médico o en su calidad de vida de dicho tratamiento.

5 Terapia combinada

En una realización, una combinación farmacéutica (o producto combinado) comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal de estos, y uno o más agentes inmunoterapéuticos seleccionados a partir del grupo constituido por anticuerpos anti-CTLA4, tales como Ipilimumab y Tremelimumab, anticuerpos anti-PD-1 tales como MDX-1106 (nivolumab), MK3475 (pembrolizumab), CT-011 (pidilizumab), AMP-224 o una molécula de anticuerpo anti-PD-1 tal como se describe en el documento WO2015/112900 (US2015/0210769); y anticuerpos anti-PD-L1 tales como MPDL3280A, MEDI4736 y MDX-1105 o moléculas de tipo anticuerpo anti-PD-L1 se divulgan en el documento US 2016/0108123, presentado el 13 de octubre de 2015, titulado "Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof".

15 Los componentes del producto combinado están en la misma formulación o en formulaciones independientes.

En una realización preferida, el producto combinado comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal de estos, y uno o más agentes inmunoterapéuticos útiles en el tratamiento del cáncer, específicamente en el tratamiento inmunoterapéutico del cáncer, y dicho agente se selecciona a partir del grupo constituido por anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 tales como MDX-1106, MK3475, CT-011, AMP-224 o una molécula de anticuerpo anti-PD-1 tal como se describe en el documento WO2015/112900 (US2015/0210769); y anticuerpos anti-PD-L1 tales como MPDL3280A, MEDI4736, MDX-1105 o moléculas de tipo anticuerpo anti-PD-L1 se divulgan en el documento US 2016/0108123.

25 Ejemplos de una molécula de anticuerpo anti-PD-L1

En una realización, el producto combinado comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal de estos, y una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 tal como los descritos en la presente.

30 Se ha descrito el ligando de la muerte programada 1 (PD-L1) como un ligando para el receptor inmunoinhibidor muerte programada 1 (PD-1). La unión de PD-L1 a PD-1 da lugar a la inhibición de la proliferación de linfocitos y secreción de citocinas mediadas por el receptor de los linfocitos T (Freeman *et al.* (2000) *J Exp Med* 192:1027-34). Por lo tanto, el bloqueo de PD-L1 puede dar lugar a una mejora de la inmunidad antitumoral.

35 Varios tipos celulares expresan PD-L1. Por ejemplo, se expresa PD-L1 en linfocitos T, células dendríticas (DC, por sus siglas en inglés), linfocitos citotóxicos naturales (NK), macrófagos, linfocitos B, monocitos y células del endotelio vascular activados. PD-L1 se expresa en muchos cánceres, incluido el carcinoma de pulmón, ovario y colon y diversos mielomas humanos (Iwai *et al.* (2002) *PNAS* 99:12293-7; Ohigashi *et al.* (2005) *Clin Cancer Res* 11:2947-53; Okazaki *et al.* (2007) *Intern. Immunol.* 19:813-24; Thompson *et al.* (2006) *Cancer Res.* 66:3381-5). La expresión de PD-L1 se correlaciona de manera muy marcada con un pronóstico desfavorable en diversos tipos de cáncer incluidos el cáncer de riñón, ovario, vejiga, mama, gástrico y pancreático.

45 Muchos linfocitos T infiltrantes de tumores expresan predominantemente PD-1 en comparación con los linfocitos T en tejidos normales y linfocitos T de la sangre periférica. Esto indica que el aumento regulado de PD-1 en los linfocitos T reactivos en tumores puede contribuir a respuestas inmunitarias antitumorales deficientes (Ahmadzadeh *et al.* (2009) *Blood* 114:1537-44). Por lo tanto, la señalización de PD-L1 mediada por células tumorales que expresan PD-L1 que interactúan con linfocitos T que expresan PD-1 puede conllevar la atenuación de la activación de los linfocitos T y la invasión de la supervisión inmunitaria (Sharpe *et al.* (2002) *Nat Rev Immunol.* 2:116-26; Keir *et al.* (2008) *Annu Rev Immunol.* 26:677-704). El bloqueo de PD-1 puede inhibir la diseminación hematológica de células tumorales poco inmunógenas debido a un mayor reclutamiento de linfocitos T efectores (Iwai *et al.* (2005) *Int. Immunol.* 17:133-144).

50 Anti-PD-L1 puede potenciar la inmunidad de los linfocitos T, por ejemplo, bloqueando tanto sus interacciones inhibitoras con PD-1 como B7-1. Anti-PD-1 también puede permitir la regulación inmunitaria mediante PD-L2/PD-1. Tanto PD-1 como B7-1 se expresan en los linfocitos T, linfocitos B, DC y macrófagos, lo que proporciona la posibilidad de interacciones bidireccionales entre B7-1 y PD-L1 en estos tipos celulares. PD-L1 en las células no hematopoyéticas puede interactuar tanto con B7-1 como con PD-1 en los linfocitos T.

55 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 se escoge entre YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C o MDX-1105.

60 En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-L1 es MSB0010718C. MSB0010718C (también denominado A09-246-2; Merck Serono) es un anticuerpo monoclonal que se une a PD-L1. MSB0010718C y otros anticuerpos anti-PD-L1 humanizados se divulgan en el documento WO2013/079174, y tienen una secuencia divulgada en la presente (o una secuencia sustancialmente idéntica o similar a esta, por ejemplo, una secuencia idéntica en al menos un 85%, 90%, 95%

o más a la secuencia especificada). Las secuencias aminoacídicas de la cadena pesada y ligera de MSB0010718C incluyen al menos las siguientes:

Cadena pesada (SEQ ID NO: 24 tal como se divulga en el documento WO2013/079174)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYADKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 245)

Cadena ligera (SEQ ID NO: 25 tal como se divulga en el documento WO2013/079174)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSN
RPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDAEDYYCSYTSSTRVFGTGKVTVL (SEQ ID NO: 246)

En una realización, el inhibidor de PD-L1 es YW243.55.S70. El anticuerpo YW243.55.S70 es un anti-PD-L1 descrito en el documento WO 2010/077634 (las secuencias de la región variable de la cadena pesada y ligera se muestran en las SEQ ID NOs. 20 y 21, respectivamente), y que tiene una secuencia divulgada en este (o una secuencia sustancialmente idéntica o similar a esta, por ejemplo, una secuencia idéntica en al menos un 85%, 90%, 95% o más a la secuencia especificada).

En una realización, el inhibidor de PD-L1 es MDX-1105. MDX-1105, también conocido como BMS-936559, es un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en el documento WO2007/005874, y que tiene una secuencia divulgada en este (o una secuencia sustancialmente idéntica o similar a esta, por ejemplo, una secuencia idéntica en al menos un 85%, 90%, 95% o más a la secuencia especificada).

En una realización, el inhibidor de PD-L1 es MDPL3280A (Genentech / Roche). MDPL3280A es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 optimizado para Fc humano que se une a PD-L1. MDPL3280A y otros anticuerpos monoclonales humanos contra PD-L1 se divulgan en la Patente de EE. UU. N.º: 7.943.743 y la Publicación de EE.UU. N.º: 20120039906.

En otra realización, el inhibidor de PD-L1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 divulgada en el documento US 2016/0108123, presentado el 13 de octubre de 2015, titulado "Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof".

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye al menos uno o dos dominios variables de la cadena pesada (incluye opcionalmente una región constante), al menos uno o dos dominios variables de la cadena ligera (incluye opcionalmente una región constante) o ambos, que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon-O; o como se describe en la Tabla 1 del documento US 2016/0108123, o codificada por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, idéntica en al menos un 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye al menos una, dos o tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de una región variable de la cadena pesada y/o una región variable de la cadena ligera o un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N, or BAP058-Clon-O; o como se describe en la Tabla 1 del documento US 2016/0108123, o codificada por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1 del documento US 2016/0108123; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, idéntica en al menos un 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye al menos una, dos o tres CDR (o de manera colectiva todas las CDR) de una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1 del documento US 2016/0108123, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1 del documento US 2016/0108123. En una realización, una o más de las CDR (o de manera colectiva todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos, respecto a la secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1 del documento US 2016/0108123, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1 del documento 2016/0108123.

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye al menos una, dos o tres CDR (o de manera colectiva todas las CDR) de una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1 del documento US 2016/0108123, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1. En una realización, una o más de las CDR (o de manera colectiva todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos, respecto a la secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1 del documento US 2016/0108123, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1 del

documento 2016/0108123. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye una sustitución en una CDR de la cadena ligera, por ejemplo, una o más sustituciones en una CDR1, CDR2 y/o CDR3 de la cadena ligera.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR (o de manera colectiva todas las CDR) de una región variable de la cadena pesada y ligera que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1 del documento US 2016/0108123. En una realización, una o más de las CDR (o de manera colectiva todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos, respecto a la secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1 del documento US 2016/0108123, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 1 del documento 2016/0108123.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 incluye al menos una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de una región variable de la cadena pesada de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clon-K, BAP058-Clon-L, BAP058-Clon-M, BAP058-Clon-N o BAP058-Clon-O, de acuerdo con la definición de Kabat y Chothia (por ejemplo, al menos una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Kabat y Chothia tal como se exponen en la Tabla 1 del documento US 2016/0108123); o codificada por la secuencia de nucleótidos de la Tabla 1 del documento US 2016/0108123; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo idéntica en al menos un 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración aminoacídica, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) respecto a una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de acuerdo con Kabat y/o Chothia que se muestran en la Tabla 1 del documento US 2016/0108123.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 puede incluir la CDR1 de VH de acuerdo con Kabat *et al.* ((1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5.^a Ed. Public Health Service, Institutos Nacionales de la Salud, Bethesda, MD) o el bucle hipervariable 1 de VH de acuerdo con Chothia *et al.* (1992) *J. Mol. Biol.* 227:799-817, o una combinación de estos, por ejemplo, tal como se muestra en la Tabla 1 del documento US 2016/0108123. En una realización, la combinación de CDR Kabat y Chothia de CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos GYFTSYWY (SEQ ID NO: 244) o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a esta (por ejemplo, que tiene al menos una alteración aminoacídica, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras)). La molécula de anticuerpo anti-PD-L1 puede incluir además, por ejemplo, las CDR 2-3 de VH de acuerdo con Kabat *et al.* y CDR 1-3 de VL de acuerdo con Kabat *et al.*, por ejemplo, tal como se muestra en la Tabla 1 del documento US 2016/0108123.

En una realización preferida, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 para su uso en la invención comprende:

(a) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 228, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 229, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 227; y una región variable de la cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 233, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 234, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 235;

(b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 225; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 226; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 227; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 230, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 231, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 232;

(c) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 244, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 229, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 227; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 233, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 234, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 235; o

(d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 244; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 226; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 227; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 230, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 231, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 232.

En un aspecto de la realización anterior, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 para su uso en la invención comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 236 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 239.

En un aspecto de la realización anterior, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 para su uso en la invención comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 243 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 241.

5 **Tabla A.** Secuencias de aminoácidos y nucleótidos para el mAb anti-PD-L1 humanizado BAP058-hum013. Se muestran las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las CDR de la cadena pesada y ligera, las regiones variables de la cadena pesada y ligera y las cadenas pesada y ligera.

BAP058-hum13-HC		
SEQ ID NO: 244 (Chothia y Kabat combinados)	HCDR1	GYTFTSYWMY
SEQ ID NO: 225 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 226 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 227 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 228 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 229 (Chothia)	CDR2H	DPNSGS
SEQ ID NO: 227 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 236	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWV RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 237	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGT TTCTGGCTACACCTTACCAGTTACTGGATGACTGG GTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATA GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGA GACAATCCAAGAACACGCTGTATCTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGA CTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC C
SEQ ID NO: 243	Cadena pesada	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWV RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSEQDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 238	ADN Cadena pesada	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGT TTCTGGCTACACCTTCACCAGTACTGGATGTAAGTGG GTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATA GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCAACATCTCCAGA GACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGA CTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACC GTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC CAGCAGCTTGGGCACGAAGACTACACCTGCAACGT AGATCACAAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGA GAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGACCATCAGTCT TCCTGTTCCCCCAAACCAAGGACACTCTCATGAT CTCCCGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG CGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTCAACTG GTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCAT CTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGG TGACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT TCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCCTC CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAG CAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum13-LC		
SEQ ID NO: 230 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 231 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 232 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 233 (Chothia)	LCDR1	SQDVGT
SEQ ID NO: 234 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 235 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 239	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCKASQDVGTAVAWYLQ KPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTFTISS LEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK

SEQ ID NO: 240	ADN VL	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGG CCAGTCAGGATGTGGGTAAGTCTGTAGCCTGGTACC TGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT ATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCCTCGA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCT TTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAA CATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCAC GTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGAAATCAA
SEQ ID NO: 241	Cadena ligera	AIQLTQSPSSLSASVGDVITCKASQDVGTAVALWYLQ KPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTFTISS LEAEDAATYYCQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLKADYEKHKVY ACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 242	ADN Cadena ligera	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGG CCAGTCAGGATGTGGGTAAGTCTGTAGCCTGGTACC TGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT ATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCCTCGA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCT TTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAA CATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCAC GTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGAAATCAAACGTA CGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTCCCGCCATC TGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGT GTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAA AGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAAGTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

Ejemplos de una molécula de anticuerpo anti-PD-1

5 En una realización preferida, el producto combinado comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o cocristal de estos, y una molécula de anticuerpo anti-PD-1 tal como los descritos en la presente.

10 PD-1 es un miembro de la familia CD28/CTLA-4 expresado, por ejemplo, en linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺, linfocitos B y T_{regs} activados. Regula de manera negativa la señalización y función de los linfocitos T efectoras. Se induce PD-1 en los linfocitos T infiltrantes de tumores, y puede dar como resultado un agotamiento o disfunción funcionales (Keir *et al.* (2008) *Annu. Rev. Immunol.* 26:677-704; Pardoll *et al.* (2012) *Nat Rev Cancer* 12(4):252-64). PD-1 suministra una señal coinhibidora tras la unión a cualquiera de sus dos ligandos, Ligando de la muerte programada 1 (PD-L1) o Ligando de la muerte programada 2 (PD-L2). PD-L1 se expresa en varios tipos celulares, incluidos linfocitos T, linfocitos citolíticos naturales (NK), macrófagos, células dendríticas (DC), linfocitos B, células epiteliales, células del endotelio vascular, así como también en muchos tipos de tumores. La elevada expresión de PD-L1 en tumores murinos y humanos se ha relacionado con desenlaces clínicos negativos en diversos cánceres (Keir *et al.* (2008) *Annu. Rev. Immunol.* 26:677-704; Pardoll *et al.* (2012) *Nat Rev Cancer* 12(4):252-64). PD-L2 se expresa en células dendríticas, macrófagos y algunos tumores. El bloqueo de la ruta de PD-1 ha conseguido validación preclínica y clínica para la inmunoterapia contra el cáncer. Tanto los estudios preclínicos como los clínicos han demostrado que el bloqueo con anti-PD-1 puede restaurar la actividad efectora de los linfocitos T y da como resultado una respuesta antitumoral robusta. Por ejemplo, el bloqueo de la ruta de PD-1 puede restaurar la función agotada/disfuncional de los linfocitos T efectoras (por ejemplo, función de proliferación, secreción de IFN- γ citolítica) y/o inhibir la función de los linfocitos T_{reg} (Keir *et al.* (2008) *Annu. Rev. Immunol.* 26:677-704; Pardoll *et al.* (2012) *Nat Rev Cancer* 12(4):252-64). El bloqueo de la ruta de PD-1 se puede llevar a cabo con un anticuerpo, un fragmento de unión al antígeno de este, una inmunoadhesina, una proteína de fusión u oligopéptido de PD-1, PD-L1 y/o PD-L2.

25

En una realización, el inhibidor de PD-1 es un anticuerpo anti-PD-1 elegido entre Nivolumab, Pembrolizumab o Pidilizumab.

5 En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 es Nivolumab. Los nombres alternativos para Nivolumab incluyen MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538 o BMS-936558. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 es Nivolumab (Número de registro CAS: 946414-94-4). Nivolumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 totalmente humano que bloquea de manera específica PD-1. Nivolumab (clon 5C4) y otros anticuerpos monoclonales humanos que se unen de manera específica a PD-1 se divulgan en los documentos US 8.008.449 y WO2006/121168. En una realización, el inhibidor de PD-1 es Nivolumab, y tiene una secuencia divulgada en la presente (o una secuencia sustancialmente idéntica o similar a esta, por ejemplo, una secuencia idéntica en al menos un 85%, 90%, 95% o más a la secuencia especificada).

Las secuencias aminoacídicas de la cadena pesada y ligera de Nivolumab son de la siguiente manera:

Cadena pesada

15 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYYADSVKGRFT
ISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPKDKRVEVK
YGPCCPCPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQFNSTYRVVSVLTVHLQDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKLSLSLGK (SEQ ID NO: 247)

Cadena ligera

20 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSDFTLT
ISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ
IS NO: 248)

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 es Pembrolizumab. Pembrolizumab (también denominado Lambrolizumab, MK-3475, MK03475, SCH-900475 o KEYTRUDA®; Merck) es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 humanizado que se une a PD-1. Pembrolizumab y otros anticuerpos anti-PD-1 humanizados se divulgan en Hamid, O. *et al.* (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134-44, documento US 8.354.509 y documento WO2009/114335. Las secuencias aminoacídicas de la cadena pesada y ligera de Pembrolizumab son de la siguiente manera:

Cadena pesada (SEQ ID NO: 249)

QVQLVQSGVE	VKKPGASVKV	SCKASGYTFT	NYMYWVRQA	PGQGLEWMGG	50
INPSNGGTNF	NEKFKNRVTL	TTDSSTTAY	MELKSLQFDD	TAVYYCARRD	100
YRFDMGFDYW	GQGTTVTVSS	ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	STAALGCLVK	150
DYFPEPVTVS	WNSGALTSKV	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVTV	VPSSSLGKTK	200
30 YTCNVDPKPS	NTKVDKRVES	KYGPCCPCP	APEFLGGPSV	FLPPKPKDT	250
LMISRTPEVT	CVVVDVSDPE	VEVQFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQFNSTY	300
RVVSVLTVLH	QDNLNGKEYK	CKVSNKGLPS	SIEKTISKAK	GQPREPQVYT	350
LPPSQEEMTK	NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE	WESNGQPENN	YKTTTPVLDS	400
DGSFFLYSRL	TVDKSRWQEG	NVFSCSVMHE	ALHNHYTQKS	LSLSLGK	447

Cadena ligera (SEQ ID NO: 250)

35

ES 2 761 910 T3

EIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	LSCRASKGVS	TSGYSYLHWY	QQKPGQAPRL	50
LIYLASYLES	GVPARFSGSG	SGTDFLTIS	SLEPEDFAVY	YCQHSRDLPL	100
TFGGGTKVEI	KRTVAAPSVF	IFPPSDEQLK	SGTASVCLL	NNFYPREAKV	150
QWKVDNALQS	GNSQESVTEQ	DSKDYSL	STLTLSKADY	EKHKVVACEV	200
THQGLSSPVT	KSFNRGEC				218'

5 En una realización, el inhibidor de PD-1 es Pembrolizumab divulgado, por ejemplo, en los documentos US 8.354.509 y WO 2009/114335, y que tiene una secuencia divulgada en la presente (o una secuencia sustancialmente idéntica o similar a esta, por ejemplo, una secuencia idéntica en al menos un 85%, 90%, 95% o más a la secuencia especificada).

10 En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 es Pidilizumab. Pidilizumab (CT-011; Cure Tech) es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1k humanizado que se une a PD-1. Pidilizumab y otros anticuerpos monoclonales anti-PD-1 humanizados se describen en el documento WO2009/101611.

Otros anticuerpos anti-PD-1 incluyen AMP 514 (Amplimmune), entre otros, por ejemplo, los anticuerpos anti-PD-1 divulgados en los documentos US 8.609.089, US 2010028330 y/o US 20120114649.

15 En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 es una inmunoadhesina (por ejemplo, una inmunoadhesina que comprende una porción de unión extracelular o de PD-1 de PD-L1 o PD-L2 fusionada a una región constante (por ejemplo, una región Fc de una secuencia de inmunoglobulina). En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 es AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune; por ejemplo, divulgado en los documentos WO2010/027827 y WO2011/066342), es un receptor soluble de fusión PD-L2 Fc que bloquea la interacción entre PD-1 y B7-H1.

20 En una realización más preferida, el anticuerpo anti-PD-1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-1 tal como se describe en el documento WO2015/112900 (US2015/0210769), publicado el 30 de julio de 2015, titulado "Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof".

25 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo recombinante o aislado) tiene una o más de las siguientes propiedades:

30 (i) se une a PD-1, por ejemplo, PD-1 humano, con una afinidad elevada, por ejemplo, con una constante de afinidad de al menos aproximadamente 10^7 M^{-1} , típicamente de aproximadamente 10^8 M^{-1} , y más típicamente, de aproximadamente 10^9 M^{-1} a 10^{10} M^{-1} o más fuerte;

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

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

35 (iv) se une específicamente a un epítipo en PD-1, por ejemplo, un epítipo idéntico o similar al epítipo reconocido por el anticuerpo monoclonal murino BAP049 o un anticuerpo quimérico BAP049, por ejemplo, BAP049-chi o BAP049-chi-Y;

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

45 (vi) muestra una afinidad o especificidad de unión, o ambas, idéntica o similar a la de una molécula de anticuerpo (por ejemplo, una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera) descrita en la Tabla B;

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

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

55 (ix) inhibe, por ejemplo, se une de manera competitiva, la unión de una segunda molécula de anticuerpo para PD-1, donde la segunda molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo descrita en la presente, por ejemplo, una molécula de anticuerpo elegida entre, por ejemplo, cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E;

- (x) se une al mismo epítipo o a un epítipo solapante con una segunda molécula al anticuerpo para PD-1, donde la segunda molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo descrita en la presente, por ejemplo, una molécula de anticuerpo elegida entre, por ejemplo, cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E;
- (xi) compite por la unión con una segunda molécula de anticuerpo para PD-1, y/o se une al mismo epítipo, donde la segunda molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo descrita en la presente, por ejemplo, una molécula de anticuerpo elegida entre, por ejemplo, cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E;
- (xii) tiene una o más propiedades biológicas de una molécula de anticuerpo descrita en la presente, por ejemplo, una molécula de anticuerpo elegida entre, por ejemplo, cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E;
- (xiii) tiene una o más propiedades farmacocinéticas de una molécula de anticuerpo descrita en la presente, por ejemplo, una molécula de anticuerpo elegida entre, por ejemplo, cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E;
- (xiv) inhibe una o más actividades de PD-1, por ejemplo, da como resultado uno o más de: un aumento en los linfocitos infiltrantes de tumores, un aumento en la proliferación mediada por los receptores de los linfocitos T o una disminución en la evasión inmunitaria por parte de las células cancerosas;
- (xv) se une a PD-1 humano y presenta reactividad cruzada con PD-1 cinomolgo;
- (xvi) se une a uno o más residuos con la hebra C, bucle CC', hebra C' o bucle FG de PD-1, o una combinación de dos, tres o la totalidad de la hebra C, bucle CC', hebra C' o bucle FG de PD-1, por ejemplo, donde la unión se somete a ensayo utilizando ELISA o Biacore; o
- (Xvii) tiene una región VL que contribuye más a la unión a PD-1 que una región VH.
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo se une a PD-1 con una afinidad elevada, por ejemplo, con una K_D que es aproximadamente la misma, o al menos aproximadamente un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90% superior o inferior a la K_D de una molécula de anticuerpo anti-PD-1 murino o quimérico, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 murino o quimérico descrito en la presente. En algunas realizaciones, la K_D de la molécula de anticuerpo anti-PD-1 murino o quimérico es inferior a aproximadamente 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 o 0,05 nM, por ejemplo, medida por un método Biacore. En algunas realizaciones, la K_D de la molécula de anticuerpo anti-PD-1 murino o quimérico es inferior a aproximadamente 0,2 nM, por ejemplo, aproximadamente 0,135 nM. En algunas realizaciones, la K_D de la molécula de anticuerpo anti-PD-1 murino o quimérico es inferior a aproximadamente 10, 5, 3, 2 o 1 nM, por ejemplo, medida mediante la unión en células que expresan PD-1 (por ejemplo, células 300.19). En algunas realizaciones, la K_D de la molécula de anticuerpo anti-PD-1 murino o quimérico es inferior a aproximadamente 5 nM, por ejemplo, aproximadamente 4,60 nM (o aproximadamente 0,69 $\mu\text{g/mL}$).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se une a PD-1 con una K_{off} más lenta que 1×10^{-4} , 5×10^{-5} , o $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, por ejemplo, de aproximadamente $1,65 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se une a PD-1 con una K_{on} más rápida que 1×10^4 , 5×10^4 , 1×10^5 , o $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, por ejemplo, de aproximadamente $1,23 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.
- En algunas realizaciones, el nivel de expresión de la molécula de anticuerpo es superior, por ejemplo, al menos aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces superior al nivel de expresión de una molécula de anticuerpo murino o quimérico, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 murino o quimérico descrita en la presente. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo se expresa en células CHO.
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 reduce una o más actividades asociadas con PD-1 con una CI_{50} (concentración con una inhibición de un 50%) que es aproximadamente la misma o inferior, por ejemplo, al menos aproximadamente un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90% inferior, a la CI_{50} de una molécula de anticuerpo anti-PD-1 murino o quimérico, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 murino o quimérico descrita en la

presente. En algunas realizaciones, la CI_{50} de la molécula de anticuerpo anti-PD-1 murino o quimérico es inferior a aproximadamente 6, 5, 4, 3, 2 o 1 nM, por ejemplo, medida mediante la unión en células que expresan PD-1 (por ejemplo, células 300.19). En algunas realizaciones, la CI_{50} de la molécula de anticuerpo anti-PD-1 murino o quimérico es inferior a aproximadamente 4 nM, por ejemplo, aproximadamente 3,40 nM (o aproximadamente 0,51 $\mu\text{g/mL}$). En algunas realizaciones, la actividad reducida asociada con PD-1 es la unión de PD-L1 y/o PD-L2 a PD-1. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se une a células mononucleadas de la sangre periférica (PBMC) activadas por la enterotoxina B estafilocócica (SEB, por sus siglas en inglés). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 aumenta la expresión de IL-2 en sangre íntegra activada por SEB. Por ejemplo, el anticuerpo anti-PD-1 aumenta la expresión de IL-2 en al menos aproximadamente 2, 3, 4 o 5 veces, en comparación con la expresión de IL-2 cuando se utiliza un control isotópico (por ejemplo, IgG4).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 tiene una estabilidad mejorada, por ejemplo, al menos aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces más estable *in vivo* o *in vitro*, que una molécula de anticuerpo anti-PD-1 murino o quimérico, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 murino o quimérico descrita en la presente.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es una molécula de anticuerpo humanizado y tiene un índice de riesgo basado en el análisis de los epítomos de los linfocitos T de 300 a 700, 400 a 650, 450 a 600, o un índice de riesgo tal como se describe en la presente.

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

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

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

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

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye una región constante de la cadena pesada para una IgG4, por ejemplo, una IgG4 humana. En una realización, la IgG4 humana incluye una sustitución en la posición 228 de acuerdo con una numeración EU (por ejemplo, una sustitución de Ser a Pro). En otra realización adicional, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye una región constante de la cadena pesada para una IgG1, por ejemplo, una IgG1 humana. En una realización, la IgG1 humana incluye una sustitución en la posición 297 de acuerdo con una numeración EU (por ejemplo, una sustitución de Asp a Ala). En una realización, la IgG1 humana incluye una sustitución en la posición 265 de acuerdo con la numeración EU, una sustitución en la posición 329 de acuerdo con la numeración EU, o ambas (por ejemplo, una sustitución de Asp a Ala en la posición 265 y/o una sustitución de Pro a Ala en la posición 329). En una realización, la IgG1 humana incluye una sustitución en la posición 234 de acuerdo con la numeración EU, una sustitución

en la posición 235 de acuerdo con la numeración EU, o ambas (por ejemplo, una sustitución de Leu a Ala en la posición 234 y/o una sustitución de Leu a Ala en la posición 235). En una realización, la región constante de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en la Tabla D, o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, idéntica en al menos un 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más) a esta.

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

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

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

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye al menos una, dos o tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de una región variable de la cadena pesada de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E; o tal como se describe en la Tabla B, o codificado por la secuencia nucleótidos de la Tabla B; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, idéntica en al menos un 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye al menos una, dos o tres CDR (o de manera colectiva todas las CDR) de una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla B, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla B. En una realización, una o más de las CDR (o de manera colectiva todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos, respecto a la secuencia aminoácidos mostrada en la Tabla B o codificada por una secuencia nucleótidos mostrada en la Tabla B.

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye al menos una, dos o tres CDR de una región variable de la cadena ligera de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E; o tal como se describe en la Tabla B, o codificado por la secuencia nucleótidos de la Tabla B; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, idéntica en al menos un 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye al menos una, dos o tres CDR (o de manera colectiva todas las CDR) de una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla B, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla B. En una realización, una o más de las CDR (o de manera colectiva todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo,

5 sustituciones o deleciones de aminoácidos, respecto a la secuencia aminoácidos mostrada en la Tabla B o codificada por una secuencia nucleótidos mostrada en la Tabla B. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye una sustitución en una CDR de la cadena ligera, por ejemplo, una o más sustituciones en una CDR1, CDR2 y/o CDR3 de la cadena ligera. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye una sustitución en la CDR3 de la cadena ligera en la posición 102 de la región variable ligera, por ejemplo, una sustitución de un residuo de cisteína en tirosina, o de cisteína en serina, en la posición 102 de la región variable ligera de acuerdo con la Tabla B (por ejemplo, la SEQ ID NO: 16 o 24 para la murina o quimérica, no modificada; o cualquiera de las SEQ ID NOs: 34, 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74 o 78 para una secuencia modificada).

10 En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR (o de manera colectiva todas las CDR) de una región variable de la cadena pesada y ligera que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla B, o codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla B. En una realización, una o más de las CDR (o de manera colectiva todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos, respecto a la secuencia aminoácidos mostrada en la Tabla B o codificada por una secuencia nucleótidos mostrada en la Tabla B.

15 En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye todas las seis CDR de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E; o tal como se describe en la Tabla B, o codificado por la secuencia nucleótidos de la Tabla B o CDR estrechamente relacionadas, por ejemplo, CDR que sean idénticas o que tienen al menos una alteración aminoacídica, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras). En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 puede incluir cualquier CDR descrita en la presente. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye una sustitución en una CDR de la cadena ligera, por ejemplo, una o más sustituciones en una CDR1, CDR2 y/o CDR3 de la cadena ligera. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye una sustitución en la CDR3 de la cadena ligera en la posición 102 de la región variable ligera, por ejemplo, una sustitución de un residuo de cisteína en tirosina, o de cisteína en serina, en la posición 102 de la región variable ligera de acuerdo con la Tabla B (por ejemplo, la SEQ ID NO: 16 o 24 para la murina o quimérica, no modificada; o cualquiera de las SEQ ID NOs: 34, 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74 o 78 para una secuencia modificada).

20 En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye al menos una, dos o tres CDR de acuerdo con Kabat *et al.* (por ejemplo, al menos una, dos o tres CDR de acuerdo con la definición de Kabat tal como se exponen en la Tabla B) de una región variable de la cadena pesada de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E; o tal como se describe en la Tabla B, o codificado por la secuencia de nucleótidos de la Tabla B; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, idéntica en al menos un 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración aminoacídica, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) respecto a una, dos o tres CDR de acuerdo con Kabat *et al.* mostradas en la Tabla B.

25 En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye al menos una, dos o tres CDR de acuerdo con Kabat *et al.* (por ejemplo, al menos una, dos o tres CDR de acuerdo con la definición de Kabat tal como se exponen en la Tabla B) de una región variable de la cadena ligera de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E; o tal como se describe en la Tabla B, o codificado por la secuencia de nucleótidos de la Tabla B; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, idéntica en al menos un 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración aminoacídica, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) respecto a una, dos o tres CDR de acuerdo con Kabat *et al.* mostradas en la Tabla B.

30 En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR de acuerdo con Kabat *et al.* (por ejemplo, al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR de acuerdo con la definición de Kabat tal como se exponen en la Tabla B) de las regiones variables de la cadena pesada y ligera de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E; o tal como se describe en la Tabla B, o codificado

por la secuencia de nucleótidos de la Tabla B; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, idéntica en al menos un 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración aminoacídica, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) respecto a una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR de acuerdo con Kabat *et al.* mostradas en la Tabla B.

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye la totalidad de las seis CDR de acuerdo con Kabat *et al.* (por ejemplo, la totalidad de las seis CDR de acuerdo con la definición de Kabat tal como se exponen en la Tabla B) de las regiones variables de la cadena pesada y ligera de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E; o tal como se describe en la Tabla B, o codificado por la secuencia de nucleótidos de la Tabla B; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, idéntica en al menos un 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración aminoacídica, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) respecto a la totalidad de las seis CDR de acuerdo con Kabat *et al.* mostradas en la Tabla B. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 puede incluir cualquier CDR descrita en la presente.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye al menos uno, dos o tres bucles hipervariables de Chothia (por ejemplo, al menos uno, dos o tres bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Chothia tal como se exponen en la Tabla B) de una región variable de la cadena pesada de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E; o tal como se describe en la Tabla B, o codificado por la secuencia de nucleótidos de la Tabla B; o al menos los aminoácidos de esos bucles hipervariables que están en contacto con PD-1; o que tienen al menos una alteración aminoacídica, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras), respecto a uno, dos o tres bucles hipervariables de acuerdo con Chothia *et al.* mostrados en la Tabla B.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye al menos uno, dos o tres bucles hipervariables de Chothia (por ejemplo, al menos uno, dos o tres bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Chothia tal como se exponen en la Tabla B) de una región variable de la cadena ligera de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E; o tal como se describe en la Tabla B, o codificado por la secuencia de nucleótidos de la Tabla B; o al menos los aminoácidos de esos bucles hipervariables que están en contacto con PD-1; o que tienen al menos una alteración aminoacídica, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras), respecto a uno, dos o tres bucles hipervariables de acuerdo con Chothia *et al.* mostrados en la Tabla B.

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis bucles hipervariables (por ejemplo, al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Chothia tal como se exponen en la Tabla B) de las regiones variables de la cadena pesada y ligera de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E; o tal como se describe en la Tabla B, o codificado por la secuencia de nucleótidos de la Tabla B; o al menos los aminoácidos de esos bucles hipervariables que están en contacto con PD-1; o que tienen al menos una alteración aminoacídica, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras), respecto a uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis bucles hipervariables de acuerdo con Chothia *et al.* mostrados en la Tabla B.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye la totalidad de los seis bucles hipervariables (por ejemplo, la totalidad de los seis bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Chothia tal como se exponen en la Tabla B) de las regiones variables de la cadena pesada y ligera de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E, o bucles hipervariables estrechamente relacionados, por ejemplo, bucles hipervariables que son idénticos o que tienen al menos una alteración aminoacídica, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras); o que tienen al menos una alteración aminoacídica, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones,

deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) respecto a la totalidad de los seis bucles hipervariables de acuerdo con Chothia *et al.* mostrados en la Tabla B. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 puede incluir cualquier bucle hipervariable descrito en la presente.

5 En otra realización adicional, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye al menos uno, dos o tres bucles hipervariables que tienen las mismas estructuras canónicas que el bucle hipervariable correspondiente de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E, por ejemplo, las mismas estructuras canónicas que al menos el bucle 1 y/o bucle 2 de los dominios variables de la cadena pesada y/o ligera de un anticuerpo descrito en la presente. Remítase, por ejemplo, a Chothia *et al.*, (1992) *J. Mol. Biol.* 227:799-817; Tomlinson *et al.*, (1992) *J. Mol. Biol.* 227:776-798 para consultar descripciones de las estructuras canónicas de los bucles hipervariables. Estas estructuras se pueden determinar por inspección de las tablas descritas en esas referencias.

15 En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye una combinación de CDR o bucles hipervariables definidos de acuerdo con Kabat *et al.* y Chothia *et al.*

20 En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye al menos una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de una región variable de la cadena pesada de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E, de acuerdo con la definición de Kabat y Chothia (por ejemplo, al menos una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Kabat y Chothia tal como se exponen en la Tabla B); o codificada por la secuencia de nucleótidos de la Tabla B; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo idéntica en al menos un 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración aminoacídica, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) respecto a una, dos o tres CDR o bucles hipervariables de acuerdo con Kabat y/o Chothia que se muestran en la Tabla B.

35 Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 puede incluir una CDR1 de VH de acuerdo con Kabat *et al.* o un bucle hipervariable 1 de VH de acuerdo con Chothia *et al.*, o una combinación de estos, por ejemplo, tal como se muestra en la Tabla B. En una realización, la combinación de CDR de Kabat y Chothia de CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos GYFTTTYWMH (SEQ ID NO: 224) o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a esta (por ejemplo, que tiene al menos una alteración aminoacídica, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras)). La molécula de anticuerpo anti-PD-1 puede incluir además, por ejemplo, las CDR 2-3 de VH de acuerdo con Kabat *et al.* y las CDR 1-3 de VL de acuerdo con Kabat *et al.*, por ejemplo, tal como se muestran en la Tabla B. En consecuencia, en algunas realizaciones, las regiones de almacén se definen en función de una combinación de CDR definidas de acuerdo con Kabat *et al.* y bucles hipervariables definidos de acuerdo con Chothia *et al.* Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 puede incluir la FR1 de VH definida en función del bucle hipervariable 1 de VH de acuerdo con Chothia *et al.* y FR2 de VH definida en función de las CDR 1-2 de VH de acuerdo con Kabat *et al.*, por ejemplo, tal como se muestran en la Tabla B. La molécula de anticuerpo anti-PD-1 puede incluir además, por ejemplo, las FR 3-4 de VH definidas en función de las CDR 2-3 de VH de acuerdo con Kabat *et al.* y las FR 1-4 de VL definidas en función de las CDR 1-3 de VL de acuerdo con Kabat *et al.*

45 La molécula de anticuerpo anti-PD-1 puede contener cualquier combinación de CDR o bucles hipervariables de acuerdo con las definiciones de Kabat y Chothia. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye al menos una, dos o tres CDR de una región variable de la cadena ligera de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E, de acuerdo con la definición de Kabat y Chothia (por ejemplo, al menos una, dos o tres CDR de acuerdo con la definición de Kabat y Chothia tal como se exponen en la Tabla B).

55 En una realización, por ejemplo, una realización que comprende una región variable, una CDR (por ejemplo, CDR de Chothia o CDR de Kabat), u otra secuencia a la que se hace referencia en la presente, por ejemplo, en la Tabla B, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo monoespecífico, una molécula de anticuerpo biespecífico, o es una molécula de anticuerpo que comprende un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo, por ejemplo, medio anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de medio anticuerpo. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo biespecífico que tiene una primera especificidad de unión por PD-1 y una segunda especificidad de unión por TIM-3, LAG-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 y/o CEACAM-5), PD-L1 o PD-L2.

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

65

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

5 En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende la secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 1. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende la secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 4. En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende la secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 224.

10 En una realización, el armazón variable de la cadena ligera o pesada (por ejemplo, la región que comprende al menos FR1, FR2, FR3 y opcionalmente FR4) de la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se puede escoger entre: (a) un armazón variable de la cadena ligera o pesada que incluye al menos un 80%, 85%, 87% 90%, 92%, 93%, 95%, 97%, 98%, o preferentemente un 100% de los residuos aminoacídicos de un armazón variable de la cadena ligera o pesada humana, por ejemplo, un residuo de armazón variable de la cadena ligera o pesada de un anticuerpo maduro humano, una
 15 pesada que incluye de un 20% a un 80%, de un 40% a un 60%, de un 60% a un 90%, o de un 70% a un 95% de los residuos aminoacídicos de un armazón variable de la cadena ligera o pesada humana, por ejemplo, un residuo de armazón variable de la cadena ligera o pesada de un anticuerpo maduro humano, una secuencia de la línea germinal humana o una secuencia consenso humana; (c) un armazón no humano (por ejemplo, un armazón de roedores); o (d) un armazón
 20 no humano que ha sido modificado, por ejemplo, para eliminar determinantes antigénicos o citotóxicos, por ejemplo, desimmunizado o parcialmente deshumanizado. En una realización, la región de armazón variable de la cadena ligera o pesada (particularmente FR1, FR2 y/o FR3) incluye una secuencia de armazón variable de la cadena ligera o pesada idéntica en al menos un 70, 75, 80, 85, 87, 88, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99% o idéntica a los armazones de un segmento VL o VH de un gen de la línea germinal humana.

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

40 De manera alternativa, o en combinación con las sustituciones de la cadena pesada de BAP049-chi-HC descritas en la presente, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende un dominio variable de la cadena ligera que tiene al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, diez, quince, veinte o más cambios de aminoácidos, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos, respecto a una secuencia de aminoácidos de BAP049-chi-LC, por ejemplo, la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 24 o 26. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende un dominio variable de la cadena pesada que tiene uno o más de: E en la posición 1, V en la posición 2, Q en la posición 3, L en la posición 4, T en la posición 7, D o L o A en la posición 9, F o T en la posición 10, Q en la posición 11, S o P en la posición 12, L o A en la posición 13, S en la posición 14, P o L o V en la posición 15, K en la posición 16, Q o D en la posición 17, R en la posición 18, A en la posición 19, S en la posición 20, I o L en la posición 21, T en la posición 22, L en la posición 43, K en la posición 48, A o S en la posición 49, R o Q en la posición 51, Y en la posición 55, I en la posición 64, S o P en la posición 66, S en la posición 69, Y en la posición 73, G en la posición 74, E en la posición 76, F en la posición 79, N en la posición 82, N en la posición 83, L o I en la posición 84, E en la posición 85, S o P en la posición 86, D en la posición 87, A o F o I en la posición 89, T o Y en la posición 91, F en la posición 93, o Y en la posición 102 de la secuencia de aminoácidos de BAP049-chi-LC, por ejemplo, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24 o 26.

55 En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye una, dos, tres o cuatro regiones de armazón de la cadena pesada (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos VHFV mostrada en la Tabla C o codificada por la secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla C) o una secuencia sustancialmente idéntica a estas.

60 En otras realizaciones más, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye una, dos, tres o cuatro regiones de armazón de la cadena ligera (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos VLFV mostrada en la Tabla C o codificada por la secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla C) o una secuencia sustancialmente idéntica a estas.

65 En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye una, dos, tres o cuatro regiones de armazón de la cadena pesada (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos VHFV mostrada en la Tabla C o codificada por la secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla C) o una secuencia sustancialmente idéntica a estas; y una, dos, tres o cuatro

regiones de armazón de la cadena ligera (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos VLFW mostrada en la Tabla C o codificada por la secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla C) o una secuencia sustancialmente idéntica a estas.

5 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende la región de armazón 1 de la cadena pesada (VHFW1) de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E (por ejemplo, la SEQ ID NO: 147). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de armazón 1 de la cadena pesada (VHFW1) de BAP049-hum14 o BAP049-hum15 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 151).

10 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende la región de armazón 2 de la cadena pesada (VHFW2) de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum09, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C o BAP049-Clon-E (por ejemplo, la SEQ ID NO: 153). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de armazón 2 de la cadena pesada (VHFW2) de BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum08, BAP049-hum10, BAP049-hum14, BAP049-hum15 o BAP049-Clon-D (por ejemplo, la SEQ ID NO: 157). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de armazón 2 de la cadena pesada (VHFW2) de BAP049-hum16 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 160).

20 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende la región de armazón 3 de la cadena pesada (VHFW3) de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum09, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C o BAP049-Clon-E (por ejemplo, la SEQ ID NO: 162). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de armazón 3 de la cadena pesada (VHFW3) de BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum08, BAP049-hum10, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16 o BAP049-Clon-D (por ejemplo, la SEQ ID NO: 166).

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

30 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende la región de armazón 1 de la cadena ligera (VLFW1) de BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum15, BAP049-hum16 o BAP049-Clon-C (por ejemplo, la SEQ ID NO: 174). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de armazón 1 de la cadena ligera (VLFW1) de BAP049-hum01, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum07, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum14, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E (por ejemplo, la SEQ ID NO: 177). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de armazón 1 de la cadena ligera (VLFW1) de BAP049-hum06 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 181). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de armazón 1 de la cadena ligera (VLFW1) de BAP049-hum13 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 183). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de armazón 1 de la cadena ligera (VLFW1) de BAP049-hum02, BAP049-hum03 o BAP049-hum12 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 185).

35 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende la región de armazón 2 de la cadena ligera (VLFW2) de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum06, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E (por ejemplo, la SEQ ID NO: 187). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de armazón 2 de la cadena ligera (VLFW2) de BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum07, BAP049-hum13 o BAP049-Clon-C (por ejemplo, la SEQ ID NO: 191). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región de armazón 2 de la cadena ligera (VLFW2) de BAP049-hum12 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 194).

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

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

BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E (por ejemplo, la SEQ ID NO: 208).

5 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una región de armazón de la cadena pesada que tiene una combinación de regiones de armazón FW1, FW2 y FW3 tal como se muestra en las FIGs. 9 o 10. En otra realización, la molécula de anticuerpo comprende una región de armazón de la cadena ligera que tiene una combinación de regiones de armazón FW1, FW2 y FW3 tal como se muestra en las FIGs. 9 o 10. En otras realizaciones más, la molécula de anticuerpo comprende una región de armazón de la cadena pesada que tiene una combinación de regiones de armazón FW1, FW2 y FW3 tal como se muestra en las FIGs. 9 o 10, y una región de armazón de la cadena ligera que
10 tiene una combinación de regiones de armazón FW1, FW2 y FW3 tal como se muestra en las FIGs. 9 o 10.

En una realización, el dominio variable de la cadena pesada o ligera, o ambos, de la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye una secuencia de aminoácidos, que es sustancialmente idéntica a un aminoácido divulgado en la presente, por ejemplo, idéntica en al menos un 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más a una región variable de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E; o tal como se describe en la Tabla B, o codificada por la secuencia de nucleótidos de la Tabla B; o que difiere en al menos 1 o 5 residuos, pero menos de 40, 30, 20 o 10 residuos, respecto a una región variable de un anticuerpo descrito en la presente.

En una realización, la región variable de la cadena pesada o ligera, o ambas, de la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácido nucleico descrita en la presente o un ácido nucleico que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico descrita en la presente (por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico tal como se muestra en las Tablas 1 y 2) o su complementaria, por ejemplo, en una rigurosidad baja, rigurosidad media o rigurosidad alta, u otras condiciones de hibridación descritas en la presente.

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

En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende al menos una, dos o tres CDR de una región variable de la cadena pesada que tienen una secuencia de aminoácidos tal como se expone en la Tabla B, o una secuencia sustancialmente homóloga a esta (por ejemplo, una secuencia idéntica en al menos aproximadamente un 85%, 90%, 95%, 99% o más a esta, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras). En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende al menos una, dos o tres CDR de una región variable de la cadena ligera que tienen una secuencia de aminoácidos tal como se expone en la Tabla B, o una secuencia sustancialmente homóloga a esta (por ejemplo, una secuencia idéntica en al menos aproximadamente un 85%, 90%, 95%, 99% o más a esta, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras). En otra realización más, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR de regiones variables de la cadena pesada y ligera que tienen una secuencia de aminoácidos tal como se expone en la Tabla B), o una secuencia sustancialmente homóloga a esta (por ejemplo, una secuencia idéntica en al menos aproximadamente un 85%, 90%, 95%, 99% o más a esta, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras).

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende al menos una, dos o tres CDR y/o bucles hipervariables de una región variable de la cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E, tal como se resume en la Tabla B, o una secuencia sustancialmente idéntica a esta (por ejemplo, una secuencia idéntica en al menos aproximadamente un 85%, 90%, 95%, 99% o más a esta y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras). En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende al menos una, dos o tres CDR y/o bucles hipervariables de una región variable de la cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo elegido entre cualquiera de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clon-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E, tal como se resume en la

Tabla B, o una secuencia sustancialmente idéntica a esta (por ejemplo, una secuencia idéntica en al menos aproximadamente un 85%, 90%, 95%, 99% o más a esta y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras). En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende la totalidad de las seis CDR y/o bucles hipervariables descritos en la presente, por ejemplo, descritos en la Tabla B.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 tiene una región variable cuya secuencia es idéntica o difiere en 1, 2, 3 o 4 aminoácidos respecto a una región variable descrita en la presente (por ejemplo, una región FR divulgada en la presente).

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es un anticuerpo completo o fragmento de este (por ejemplo, un fragmento Fab, F(ab')₂, Fv o Fv monocatenario (scFv)). En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo con una única especificidad. La molécula de anticuerpo anti-PD-1 también puede ser una molécula de anticuerpo humanizada, quimérica, de camélido, tiburón o generada *in vitro*. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 de este es una molécula de anticuerpo humanizado. Las cadenas pesada y ligera de la molécula de anticuerpo anti-PD-1 pueden estar íntegras (por ejemplo, un anticuerpo puede incluir al menos una, y preferentemente dos, cadenas pesadas completas, y al menos una, y preferentemente dos, cadenas ligeras completas) o pueden incluir un fragmento de unión al antígeno (por ejemplo, un fragmento Fab, F(ab')₂, Fv o Fv monocatenario, un anticuerpo de un único dominio, un diacuerpo (dAb), un anticuerpo bivalente o un anticuerpo biespecífico o fragmento de este, una variante de dominio único de este, o un anticuerpo de camélido).

En otras realizaciones más, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 tiene una región constante (Fc) de la cadena pesada escogida entre, por ejemplo, las regiones constantes de la cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE; particularmente escogidas entre, por ejemplo, las regiones constantes de la cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, más particularmente, la región constante de la cadena pesada de IgG1 o IgG2 (por ejemplo, la IgG1, IgG2 o IgG4 humana). En una realización, la región constante de la cadena pesada es IgG1 humana. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 tiene una región constante de la cadena ligera escogida entre, por ejemplo, las regiones constantes de la cadena ligera de kappa o lambda, preferentemente kappa (por ejemplo, kappa humana). En una realización, la región constante está alterada, por ejemplo, mutada, para modificar las propiedades de la molécula de anticuerpo anti-PD-1 (por ejemplo, para incrementar o disminuir uno o más de: la unión al receptor de Fc, glicosilación del anticuerpo, el número de residuos de cisteína, la función de las células efectoras o la función del complemento). Por ejemplo, la región constante está mutada en las posiciones 296 (de M a Y), 298 (de S a T), 300 (de T a E), 477 (de H a K) y 478 (de N a F) para alterar la unión al receptor de Fc (por ejemplo, las posiciones mutadas corresponden a las posiciones 132 (de M a Y), 134 (de S a T), 136 (de T a E), 313 (de H a K) y 314 (de N a F) de las SEQ ID NOs: 212 o 214; o las posiciones 135 (de M a Y), 137 (de S a T), 139 (de T a E), 316 (de H a K) y 317 (de N a F) de las SEQ ID NOs: 215, 216, 217 o 218). En otra realización, la región constante de la cadena pesada de una IgG4, por ejemplo, una IgG4, está mutada la posición 228 de acuerdo con la numeración EU (por ejemplo, de S a P), por ejemplo, tal como se muestra en la Tabla D. En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 comprenden una IgG4 humana mutada en la posición 228 de acuerdo con la numeración EU (por ejemplo, de S a P), por ejemplo, tal como se muestra en la Tabla D; y una región constante de la cadena ligera kappa, por ejemplo, tal como se muestra en la Tabla D. En otra realización adicional, la región constante de la cadena pesada de una IgG1, por ejemplo, una IgG1, está mutada en una o más de: la posición 297 de acuerdo con la numeración EU (por ejemplo, de N a A), la posición 265 de acuerdo con la numeración EU (por ejemplo, de D a A), la posición 329 de acuerdo con la numeración EU (por ejemplo, de P a A), la posición 234 de acuerdo con la numeración EU (por ejemplo, de L a A) o la posición 235 de acuerdo con la numeración EU (por ejemplo, de L a A), por ejemplo, tal como se muestra en la Tabla D. En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 comprenden una IgG1 mutada en una o más de las posiciones mencionadas anteriormente, por ejemplo, tal como se muestra en la Tabla D; y una región constante de la cadena ligera kappa, por ejemplo, como se muestra en la Tabla D.

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

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

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 tiene un índice de riesgo basado en el análisis de los epítomos de los linfocitos T de menos de 700, 600, 500, 400 o menos.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es una molécula de anticuerpo humanizado y tiene un índice de riesgo basado en el análisis de los epítomos de los linfocitos T de 300 a 700, 400 a 650, 450 a 600, o un índice de riesgo tal como se describe en la presente.

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

(a) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 5, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una región variable de la cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de

la SEQ ID NO: 13, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 14, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 33;

5 (b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 escogida entre la SEQ ID NO: 1; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 10, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 11, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 32;

10 (c) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 224, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 5, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 13, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 14, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 33; o

15 (d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 224; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 10, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 11, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 32.

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

(i) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 escogida entre la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 224; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y

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

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

(i) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 escogida entre la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 224; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 5, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y

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

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

45 En las realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente tienen una región variable de la cadena pesada que comprende al menos una región de armazón (FW, por sus siglas en inglés) que comprende la secuencia aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166 o 169, o una secuencia de aminoácidos que es idéntica en al menos un 90% a estas, o que tiene como máximo dos sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos en comparación con la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166 o 169.

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

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

60 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una secuencia de aminoácidos VHF1 de la SEQ ID NO: 147 o 151, una secuencia de aminoácidos VHF2 de la SEQ ID NO: 153, 157 o 160, y una secuencia de aminoácidos VHF3 de la SEQ ID NO: 162 o 166; y, opcionalmente, comprende además una secuencia de aminoácidos VHF4 de la SEQ ID NO: 169.

65 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente tienen una región variable de la cadena ligera que comprende al menos una región de armazón que comprende la secuencia aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205 o 208, o una secuencia de aminoácidos que es

ES 2 761 910 T3

idéntica en al menos un 90% a estas, o que tiene como máximo dos sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos en comparación con la secuencia de aminoácidos de cualquiera de 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205, or 208.

5 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente tienen una región variable de la cadena ligera que comprende al menos una región de armazón que comprende la secuencia aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205 o 208.

10 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente tienen una región variable de la cadena ligera que comprende al menos dos, tres o cuatro regiones de armazón que comprenden las secuencias aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205 o 208.

15 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una secuencia de aminoácidos VLFW1 de la SEQ ID NO: 174, 177, 181, 183 o 185, y una secuencia de aminoácidos VLFW2 de la SEQ ID NO: 187, 191 o 194, y una secuencia de aminoácidos VLFW3 de la SEQ ID NO: 196, 200, 202 o 205; y, opcionalmente, que comprende además una secuencia de aminoácidos VLFW4 de la SEQ ID NO: 208.

20 En otras realizaciones, los anticuerpos mencionados anteriormente comprenden un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica en al menos un 85% a cualquiera de las SEQ ID NOs: 38, 50, 82 o 86.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38, 50, 82 o 86.

25 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica en al menos un 85% a cualquiera de las SEQ ID NOs: 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74 o 78.

30 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74 o 78.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38.

35 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91.

40 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50.

45 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52 o SEQ ID NO: 102.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 82.

50 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 84.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 86.

55 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 88.

60 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 88 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68.

5 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se escogen entre un fragmento Fab, F(ab')₂, Fv o Fv monocatenario (scFv)).

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una región constante de la cadena pesada seleccionada entre IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.

10 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una región constante de la cadena ligera escogida entre las regiones constantes de la cadena ligera kappa o lambda.

15 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una región constante de la cadena pesada de IgG4 humana con una mutación en la posición 228 de acuerdo con la numeración EU o la posición 108 de la SEQ ID NO: 212 o 214 y una región constante de la cadena ligera kappa.

20 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una región constante de la cadena pesada de IgG4 humana con una mutación de Serina a Prolina en la posición 228 de acuerdo con la numeración EU o la posición 108 de la SEQ ID NO: 212 o 214 y una región constante de la cadena ligera kappa.

25 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una región constante de la cadena pesada de IgG1 humana con una mutación de Asparagina a Alanina en la posición 297 de acuerdo con la numeración EU o la posición 180 de la SEQ ID NO: 216 y una región constante de la cadena ligera kappa.

30 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una región constante de la cadena pesada de IgG1 humana con una mutación de Aspartato a Alanina en la posición 265 de acuerdo con la numeración EU o la posición 148 de la SEQ ID NO: 217, y una mutación de Prolina a Alanina en la posición 329 de acuerdo con la numeración EU o la posición 212 de la SEQ ID NO: 217 y una región constante de la cadena ligera kappa.

35 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una región constante de la cadena pesada de IgG1 humana con una mutación de Leucina a Alanina en la posición 234 de acuerdo con la numeración EU o la posición 117 de la SEQ ID NO: 218, y una mutación de Leucina a Alanina en la posición 235 de acuerdo con la numeración EU o la posición 118 de la SEQ ID NO: 218 y una región constante de la cadena ligera kappa.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente son capaces de unirse a PD-1 con una constante de disociación (K_D) de menos de aproximadamente 0,2 nM.

40 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a PD-1 humano con una K_D de menos de aproximadamente 0,2 nM, 0,15 nM, 0,1 nM, 0,05 nM o 0,02 nM, por ejemplo, de aproximadamente 0,13 nM a 0,03 nM, por ejemplo, de aproximadamente 0,077 nM a 0,088 nM, por ejemplo, de aproximadamente 0,083 nM, por ejemplo, tal como se mide mediante un método Biacore.

45 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a PD-1 cinomolgo con una K_D de menos de aproximadamente 0,2 nM, 0,15 nM, 0,1 nM, 0,05 nM o 0,02 nM, por ejemplo, de aproximadamente 0,11 nM a 0,08 nM, por ejemplo, de aproximadamente 0,093 nM, por ejemplo, tal como se mide mediante un método Biacore.

50 En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen tanto a PD-1 humano como PD-1 cinomolgo con una K_D similar, por ejemplo, en el intervalo nM, por ejemplo, tal como se mide mediante un método Biacore. En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a la proteína de fusión PD-1-Ig humana con una K_D de menos de aproximadamente 0,1 nM, 0,075 nM, 0,05 nM, 0,025 nM o 0,01 nM, por ejemplo, de aproximadamente 0,04 nM, por ejemplo, tal como se mide mediante ELISA.

55 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a células Jurkat que expresan PD-1 humano (por ejemplo, células Jurkat transfectadas con PD-1 humano) con una K_D de menos de aproximadamente 0,1 nM, 0,075 nM, 0,05 nM, 0,025 nM o 0,01 nM, por ejemplo, de aproximadamente 0,06 nM, por ejemplo, tal como se mide mediante un análisis FACS.

60 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a los linfocitos T cinomolgos con una K_D de menos de aproximadamente 1 nM, 0,75 nM, 0,5 nM, 0,25 nM o 0,1 nM, por ejemplo, de aproximadamente 0,4 nM, por ejemplo, tal como se mide mediante un análisis FACS.

En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a células que expresan PD-1 cinomolgo (por ejemplo, células transfectadas con PD-1 cinomolgo) con una K_D de menos de aproximadamente 1 nM,

0,75 nM, 0,5 nM, 0,25 nM o 0,01 nM, por ejemplo, de aproximadamente 0,6 nM, por ejemplo, tal como se mide mediante un análisis FACS.

5 En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente no presentan reactividad cruzada con PD-1 de rata o ratón. En otras realizaciones, los anticuerpos mencionados anteriormente presentan reactividad cruzada con PD-1 rhesus. Por ejemplo, la reactividad cruzada se puede medir mediante un método Biacore o ensayo de unión utilizando células que expresan PD-1 (por ejemplo, células 300.19 que expresan PD-1 humano). En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a un dominio de PD-1 de tipo Ig extracelular.

10 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente son capaces de reducir la unión de PD-1 a PD-L1, PD-L2, o ambos, o a una célula que expresa PD-L1, PD-L2, o ambos. En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente reducen (por ejemplo, bloquean) la unión de PD-L1 a una célula que expresa PD-1 (por ejemplo, células 300.19 que expresan PD-1 humano) con una CI50 de menos de aproximadamente 1,5 nM, 1 nM, 0,8 nM, 0,6 nM, 0,4 nM, 0,2 nM o 0,1 nM, por ejemplo, de entre aproximadamente 0,79 nM y aproximadamente 1,09 nM, por ejemplo, de aproximadamente 0,94 nM, o aproximadamente 0,78 nM o menos, por ejemplo, de aproximadamente 0,3 nM. En algunas realizaciones, los anticuerpos mencionados anteriormente reducen (por ejemplo, bloquean) la unión de PD-L2 a una célula que expresa PD-1 (por ejemplo, células 300.19 que expresan PD-1 humano) con una CI50 de menos de aproximadamente 2 nM, 1,5 nM, 1 nM, 0,5 nM o 0,2 nM, por ejemplo, de entre aproximadamente 1,05 nM y aproximadamente 1,55 nM, o de aproximadamente 1,3 nM o menos, por ejemplo, de aproximadamente 0,9 nM.

20 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente son capaces de potenciar la respuesta de linfocitos T específica del antígeno.

25 En las realizaciones, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo monoespecífico o una molécula de anticuerpo biespecífico. En las realizaciones, la molécula de anticuerpo tiene una primera especificidad de unión por PD-1 y una segunda especificidad de unión por TIM-3, LAG-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, CEACAM-3 y/o CEACAM-5), PD-L1 o PD-L2. En las realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo, por ejemplo, medio anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de medio anticuerpo.

30 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente incrementan la expresión de IL-2 de células activadas mediante la enterotoxina estafilocócica B (SEB) (por ejemplo, con 25 µg/mL) en al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5 veces, por ejemplo, de aproximadamente 2 a 3 veces, por ejemplo, de aproximadamente 2 a 2,6 veces, por ejemplo, de aproximadamente 2,3 veces, en comparación con la expresión de IL-2 cuando se utiliza un control isotópico (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, según como se mide en un ensayo de activación de linfocitos T con SEB o un ensayo *ex vivo* con sangre íntegra humana.

35 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente incrementan la expresión de IFN-γ a partir de linfocitos T estimulados mediante anti-CD3 (por ejemplo, con 0,1 µg/mL) en al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5 veces, por ejemplo, de aproximadamente 1,2 a 3,4 veces, por ejemplo, de aproximadamente 2,3 veces, en comparación con la expresión de IFN-γ cuando se utiliza un control isotópico (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, tal como se mide en un ensayo de actividad de IFN-γ.

40 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente incrementan la expresión de IFN-γ a partir de linfocitos T activados mediante SEB (por ejemplo, con 3 pg/mL) en al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5 veces, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a 4,5 veces, por ejemplo, de aproximadamente 2,5 veces, en comparación con la expresión de IFN-γ cuando se utiliza un control isotópico (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, tal como se mide en un ensayo de actividad de IFN-γ.

45 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente incrementan la expresión de IFN-γ a partir de linfocitos T activados con un péptido de CMV en al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5 veces, por ejemplo, de aproximadamente 2 a 3,6 veces, por ejemplo, de aproximadamente 2,8 veces, en comparación con la expresión de IFN-γ cuando se utiliza un control isotópico (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, tal como se mide en un ensayo de actividad de IFN-γ.

50 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente incrementan la proliferación de los linfocitos T CD8⁺ activados con un péptido de CMV en al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 veces, por ejemplo, de aproximadamente 1,5 veces, en comparación con la proliferación de linfocitos T CD8⁺ cuando se utiliza un control isotópico (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, tal como se mide en función del porcentaje de linfocitos T CD8⁺ que pasan por al menos n (por ejemplo, n = 2 o 4)

55 En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente tienen una C_{máx} de entre aproximadamente 100 µg/mL y aproximadamente 500 µg/mL, de entre aproximadamente 150 µg/mL y aproximadamente 450 µg/mL, de entre aproximadamente 250 µg/mL y aproximadamente 350 µg/mL, o de entre aproximadamente 200 µg/mL y aproximadamente 400 µg/mL, por ejemplo, de aproximadamente 292,5 µg/mL, por ejemplo, tal como se mide en monos.

ES 2 761 910 T3

5 En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente tienen una $T_{1/2}$ de entre aproximadamente 250 horas y aproximadamente 650 horas, de entre aproximadamente 300 horas y aproximadamente 600 horas, de entre aproximadamente 350 horas y aproximadamente 550 horas o de entre aproximadamente 400 horas y aproximadamente 500 horas, por ejemplo, de aproximadamente 465,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, por ejemplo, tal como se mide en monos.

10 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a PD-1 con una K_d más lenta que 5×10^{-4} , 1×10^{-4} , 5×10^{-5} o $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, por ejemplo, de aproximadamente $2,13 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, por ejemplo, tal como se mide mediante un método Biacore. En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a PD-1 con una K_a más rápida que 1×10^4 , 5×10^4 , 1×10^5 o $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, por ejemplo, de aproximadamente $2,78 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, por ejemplo, tal como se mide mediante un método Biacore.

15 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 mencionadas anteriormente se unen a uno o más residuos dentro de la hebra C, bucle CC', hebra C' y bucle FG de PD-1. La estructura del dominio de PD-1 se describe, por ejemplo, en Cheng *et al.*, "Structure and Interactions of the Human Programmed Cell Death 1 Receptor" *J. Biol. Chem.* 2013, 288:11771-11785. Tal como se describe en Cheng *et al.*, la hebra C comprende los residuos F43-M50, el bucle CC' comprende S51-N54, la hebra C' comprende los residuos Q55-F62, y el bucle FG comprende los residuos L108-I114 (numeración de aminoácidos de acuerdo con Chang *et al.*, *supra*). En consecuencia, en algunas realizaciones, un anticuerpo anti-PD-1 tal como se describe en la presente se une a al menos un residuo en uno o más de los intervalos F43-M50, S51-N54, Q55-F62, y L108-I114 de PD-1. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-PD-1 tal como se describe en la presente se une a al menos un residuo en dos, tres o la totalidad de los cuatro intervalos F43-M50, S51-N54, Q55-F62, y L108-I114 de PD-1. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 se une a un residuo en PD-1 que también es parte de un sitio de unión para uno de PD-L1 y PD-L2 o para los dos.

25 En otro aspecto, la invención proporciona una molécula de ácido nucleico aislado que codifica cualquiera de las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente, vectores y células hospedadoras de este.

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

En una realización, el ácido nucleico aislado codifica las CDR 1-3 de la cadena pesada, donde dicho ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos de las SEQ ID NO: 108-112, 223, 122-126, 133-137 o 144-146.

35 En otra realización, el ácido nucleico aislado codifica las CDR 1-3 de la cadena ligera, donde dicho ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos de las SEQ ID NO: 113-120, 127-132 o 138-143.

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

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

45 En otras realizaciones, el ácido nucleico mencionado anteriormente comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena pesada, donde dicha secuencia de nucleótidos es idéntica en al menos un 85% a cualquiera de las SEQ ID NO: 41, 53, 85, 89, 92, 96 o 103.

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

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

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

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

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

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

También se proporciona un método para producir una molécula de anticuerpo o fragmento de este, que comprende cultivar la célula hospedadora tal como se describe en la presente en condiciones adecuadas para la expresión génica.

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

15 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticas, que incluyen un portador, excipiente o estabilizante farmacéuticamente aceptables y al menos uno de los agentes terapéuticos, por ejemplo, moléculas de anticuerpo anti-PD-1 descritas en la presente. En una realización, la composición, por ejemplo, la composición farmacéutica, incluye una combinación de la molécula de anticuerpo y uno o más agentes, por ejemplo, un agente terapéutico u otra molécula de anticuerpo, tal como se describe en la presente. En una realización, la molécula de anticuerpo se conjuga con una etiqueta o agente terapéutico.

25 **Tabla B.** Secuencias de aminoácidos y nucleótidos para moléculas de anticuerpo contra PD-1 murino, quimérico y humanizado. Las moléculas de anticuerpo incluyen mAb BAP049 murino, mAbs BAP049-chi y BAP049-chi-Y quiméricos, y mAbs BAP049-hum01 a BAP049-hum16 humanizados y BAP049-Clon-A a BAP049-Clon-E. Se muestran las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las CDR de la cadena pesada y ligera, las regiones variables de la cadena pesada y ligera, y las cadenas pesada y ligera.

BAP049 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 6	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRRQRPQGQLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFK NRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVVYCTRW TTGTGAYWGQGLTVTSA
SEQ ID NO: 7	ADN VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAACCTGGGTCTGAGCT GGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGCCT GCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACT GGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACA AGGCCTTGAGTGGATTGAAATATTTATCCTGG TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA AAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTAAGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 8	VH	QVQLQQSGSELVLRPGASVKLSCKASGYFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFK NRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGLTVSA
SEQ ID NO: 9	ADN VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCT GGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCT GCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACT GGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACA AGGCCTTGAGTGGATTGGAATATTTATCCTGG TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA AAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
BAP049 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDsgnqknflt
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPCT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDsgnqknf
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	DYSYPC
SEQ ID NO: 16	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDsgn QKNFLTWYQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPDR FTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPC TFGGGKLEIK
SEQ ID NO: 17	ADN VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAGA AACTTCTTGACTGGTACCAGC AGAAACCAGGGCAGCCTCCTAACTGTTGATCT TCTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT GATCGCTTACAGGCAGTGGATCTGTAACAGA TTTCACTCTACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGA AGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTA TAGTTATCCGTGCACGTTCCGAGGGGGGACCA AGCTGGAAATAAAA
BAP049-chi HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY

<p>SEQ ID NO: 18</p>	<p>VH</p>	<p>QVQLQQPGSELVLRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPQGQLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFK NRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTITVTVSS</p>
<p>SEQ ID NO: 19</p>	<p>ADN VH</p>	<p>CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCT GGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCT GCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACT GGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACA AGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGG TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA AACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCCCGTGACCGTGTCTCC</p>
<p>SEQ ID NO: 20</p>	<p>HC</p>	<p>QVQLQQPGSELVLRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPQGQLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFK NRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK</p>

		<p>CAGGTCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCT GGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGCCT GCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACT GGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACA AGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGG TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA AAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAG ATGGACTIONGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCA CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAA CCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA AGACTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCATGCCACCGTGCCAGCA CCTGAGTTCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTG TCCCCCAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCAC CGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAG ACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACACAGAAGAGCCTTCCCTGTCTCTGGGTAA</p>
<p>SEQ ID NO: 21</p>	<p>ADN HC</p>	<p>A</p>
		<p>QVQLQQSGSELVLRPGASVKLSCKASGYFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDKFK NRTSLTVDTSSTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQTTVTVSS</p>
<p>SEQ ID NO: 22</p>	<p>VH</p>	

<p>SEQ ID NO: 23</p>	<p>ADN VH</p>	<p>CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCT GGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCT GCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACTACTACT GGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACA AGGCCTTGAGTGGATTGAAATATTTATCCTGG TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA AAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC</p>
<p>SEQ ID NO: 30</p>	<p>HC</p>	<p>QVQLQQSGSELVIRPGASVKLSCKASGYFTTYW MHWVRQRPQGGLWIGNIYPGTGGSNFDEKFK NRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPS VFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK</p>

		CAGGTCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCT GGTGAGGCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCT GCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTACT GGATGCACTGGGTGAGGCAGAGCCTGGACA AGGCCTTGAGTGGATTGAAATATTATCCTGG TACTGGTGGTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA AAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCA CCAAGGGCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGCGTGCACACCTTCCCCTGCTCT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCATGCCACCGTGCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTG TCCCCC AAAACCAAGGACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCAC CGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAAG ACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA
SEQ ID NO: 31	ADN HC	A
BAP049-chi LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDSDGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPCT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSDGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	DYSYPC

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 24	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLDLSGN QKNFLTWYQQKPGQPPLIFWASTRESGVPDR FTGSGSVTDFLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPC TFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 25	ADN VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGC AGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCT TCTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT GATCGCTTACAGGCAGTGGATCTGTAACAGA TTTCACTCTACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGA AGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTA TAGTTATCCGTGCACGTTCCGCCAAGGGACCA AGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 26	LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLDLSGN QKNFLTWYQQKPGQPPLIFWASTRESGVPDR FTGSGSVTDFLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPC TFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 27	ADN LC	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGC AGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCT TCTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT GATCGCTTACAGGCAGTGGATCTGTAACAGA TTTCACTCTACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGA AGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTA TAGTTATCCGTGCACGTTCCGCCAAGGGACCA AGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCA TCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGT TGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC AGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAG CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA AAGTCTACGCTGCGAAGTACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGT
BAP049-chi-Y HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLQQPGSELVLRPGASVKLSCKASGYFTTYW MHWVRQRPQGQLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFK NRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQTTVTVSS
SEQ ID NO: 19	ADN VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCTGGGTCTGAGCT GGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCT GCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTACT GGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACA AGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGG TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA AAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCCTGTCCTCC
SEQ ID NO: 20	HC	QVQLQQPGSELVLRPGASVKLSCKASGYFTTYW MHWVRQRPQGQLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFK NRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSAFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL LSLGK

<p>SEQ ID NO: 21</p>	<p>ADN HC</p>	<p>CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCT GGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGCCT GCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACT GGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACA AGGCCTTGAGTGGATTGAAATATTTATCCTGG TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA AAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCA CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTCT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCATGCCACCCTGCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTG TTCCCCCAAACCAAGGACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCAC CGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCATCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAG ACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA</p>
<p>SEQ ID NO: 22</p>	<p>VH</p>	<p>A QVQLQQSGSELVLRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFK NRTSLTVDTSSTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQTTVTVSS</p>

<p>SEQ ID NO: 23</p>	<p>ADN VH</p>	<p>CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCT GGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCT GCAAGGCGTCTGGCTACACATTACCACTTACT GGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACA AGGCCTTGAGTGGATTGAAAATATTTATCCTGG TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA AAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC</p>
<p>SEQ ID NO: 30</p>	<p>HC</p>	<p>QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPQGQLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFK NRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK</p>

		<p>CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCT GGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCT GCAAGGCGTCTGGCTACACATTACCACTTACT GGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACA AGGCCTTGAGTGGATTGAAATATTTATCCTGG TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA AAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCA CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA AGACTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCATGCCACCGTGCCAGCA CCTGAGTTCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTG TCCCCCAAACCCAAGGACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCAC CGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAG ACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA</p>
SEQ ID NO: 31	ADN HC	A
BAP049-chi-Y LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDsgnqknflT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDsgnqknf
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 34	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLDSDGN QKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPDR FTGSGSVTDFLTITSSVQAEDLAVYYCQNDYSYPY TFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 35	ADN VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGC AGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCT TCTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT GATCGCTTACAGGCAGTGGATCTGTAACAGA TTTCACTCTACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGA AGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTA TAGTTATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAAATCAAAA
SEQ ID NO: 36	LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLDSDGN QKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPDR FTGSGSVTDFLTITSSVQAEDLAVYYCQNDYSYPY TFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDYSLSTLTLTKADYEEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 37	ADN LC	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGC AGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCT TCTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT GATCGCTTACAGGCAGTGGATCTGTAACAGA TTTCACTCTACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGA AGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTA TAGTTATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACA GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA AAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGT
BAP049-hum01 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTIVTVSS
SEQ ID NO: 39	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTATTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTIVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWFYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGAGTACGATTACCGCGGACAAATCCAC GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTC CACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCC CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCG CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCC CTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTC CTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTGGGCAC GAAGACCTACACCTGCAACGTAGATACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG TCCAAATATGGTCCCCATGCCACCGTGCCCA GCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCCAAACCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC CTACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG CAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAAG GCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCATCCAGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGACTCCGAC GGCTCCTTCTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTG GACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT TTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC TGGGTAAA
SEQ ID NO: 41	ADN HC	
BAP049-hum01 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDSDGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSDGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIK
SEQ ID NO: 43	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATC AAGGTTAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAAT TCACTCTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATG ATTTTGCAACTTATTACTGTCAGAATGATTATAG TTATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGG TGAAATCAAA
SEQ ID NO: 44	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDYSLSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 45	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATC AAGGTTAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAAT TCACTCTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATG ATTTTGCAACTTATTACTGTCAGAATGATTATAG TTATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGG TGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG ATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
BAP049-hum02 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTITVSS
SEQ ID NO: 39	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTCTGGCTACACATTCACCACTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAAGTCAAG AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGCTCCTC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSL LGK

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGAGTACGATTACCGCGGACAAATCCAC GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGATTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTC CACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCC CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCG CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCC CTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCGGTGTC CTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC GAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG TCCAAATATGGTCCCCATGCCACCGTGCCCA GCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGTC CTCACCGTCTGCACCAGGACTGGTGAACGG CAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTTCAACAAAG GCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTACCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGACTCCGAC GGCTCCTTCTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTG GACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC TGGGTAAA
SEQ ID NO: 41	ADN HC	
BAP049-hum02 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDSDGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSDGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 46	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLDGSNQ KNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPPRFS GSGYGTDFLTINNIESEDAAYYFCQNDYSYPYTF GQGTKVEIK
SEQ ID NO: 47	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACC TCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATT TTACCCTACAATTAATAACATAGAATCTGAGG ATGCTGCATATTACTTCTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAG GTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 48	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLDGSNQ KNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPPRFS GSGYGTDFLTINNIESEDAAYYFCQNDYSYPYTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 49	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACC TCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATT TTACCCTACAATTAATAACATAGAATCTGAGG ATGCTGCATATTACTTCTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAG GTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
BAP049-hum03 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWT GTGAYWGQGTITVSS
SEQ ID NO: 51	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAGCCCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTCTGGCTACACATTCACCACTACT GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGA GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATTTATCCTGGT ACTGGTGGTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWT GTGAYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDH KPSNTKVKDRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKLSLSL GK

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTCTGGCTACACATTCACCACTACT GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGA GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAG AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCA CCAAGGGCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCT GACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCATGCCACCGTGCCAGCA CTGAGTTCCTGGGGGACCATCAGTCTTCTG TTCCCCAAAACCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCAGTACCGTGTGGTCAAGCGTCTCAC CGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CTGCCCCATCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGACGCCGGAGAACAATAACAAG ACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTTGACACAACCACTA CACACAGAAGAGCCTTCCCTGTCTCTGGGTAA
SEQ ID NO: 53	ADN HC	A
BAP049-hum03 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDsgnqknflT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDsgnqknf
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 46	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLDLSGNQ KNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPPRFS GSGYGTDFLTINNIESEDAAYYFCQNDYSYPYTF GQGTKVEIK
SEQ ID NO: 47	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACC TCGATTCAGTGGCAGCGGTATGGAACAGATT TTACCCTACAATTAATAACATAGAATCTGAGG ATGCTGCATATTACTTCTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAG GTGAAATCAAA
SEQ ID NO: 48	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLDLSGNQ KNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPPRFS GSGYGTDFLTINNIESEDAAYYFCQNDYSYPYTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV CLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 49	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACC TCGATTCAGTGGCAGCGGTATGGAACAGATT TTACCCTACAATTAATAACATAGAATCTGAGG ATGCTGCATATTACTTCTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAG GTGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
BAP049-hum04 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTTYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT GTGAYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 51	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGA GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAG AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCCGTGATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCT
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTTYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT GTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT KTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GK
SEQ ID NO: 53	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGA GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAG AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCCGTGATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCTCCGCTCCA CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAA

		<p>CCGGTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGGCTGTCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA AGACCTACACCTGCAACGTAGATACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCATGCCACCGTGCCAGCA CCTGAGTTCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTG TTCCCCCAAACCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCAC CGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAG ACCACGCCTCCCCTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA A</p>
BAP049-hum04 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
		<p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK NFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFFTISLQPEDATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIK</p>
SEQ ID NO: 54	VL	

SEQ ID NO: 55	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCA GAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATC AAGGTTCAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATT TACTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG ATATTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAG GTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDLSGNQK NFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDYSLSTLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 57	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCA GAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATC AAGGTTCAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATT TACTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG ATATTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAG GTGGAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTCCCGCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG ATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
BAP049-hum05 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY

<p>SEQ ID NO: 38</p>	<p>VH</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSS</p>
<p>SEQ ID NO: 39</p>	<p>ADN VH</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGTAATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC</p>
<p>SEQ ID NO: 40</p>	<p>HC</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPVQLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVD HKPSNTKVKRVERSKYPPCPPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK</p>
<p>SEQ ID NO: 41</p>	<p>ADN HC</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGTAATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG</p>

		<p>AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTC CACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCC CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCG CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTC CTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC GAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG TCCAAATATGGTCCCCATGCCACCGTGCCCA GCACCTGAGTTCCTGGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCCAAACCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC CTACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG GCCTCCGCTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTG GACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC TGGGTA</p>
BAP049-hum05 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDSDGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSDGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	<p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQK NFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFFTISSLPEDIATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIK</p>

SEQ ID NO: 55	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCA GAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATC AAGGTTCAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATT TACTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG ATATTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAG GTGGAATCAA
SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQK NFLTWYQKPKGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFFTISLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFG QGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 57	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCA GAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATC AAGGTTCAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATT TACTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG ATATTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAG GTGGAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
BAP049-hum06 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY

<p>SEQ ID NO: 38</p>	<p>VH</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTITVTVSS</p>
<p>SEQ ID NO: 39</p>	<p>ADN VH</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACTTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGTAATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTATTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATGGGG CCAGGGCACACCCTGACCGTGTCTCTCC</p>
<p>SEQ ID NO: 40</p>	<p>HC</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPVQLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLS LGK</p>

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTC CACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCC CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCG CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTC CTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC GAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG TCCAAATATGGTCCCCATGCCACCGTGCCCA GCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCCAAACCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGTC CTACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG CAAGGAGTACAAGTCAAGGTGTCCAACAAAG GCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTG GACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT TTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC TGGGTAAA
SEQ ID NO: 41	ADN HC	
BAP049-hum06 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDsgnqknflt
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDsgnqknf
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 58	VL	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCKSSQSLLDSEGNQ KNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFS GSGSGTDFFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTF GQGTKVEIK
SEQ ID NO: 59	ADN VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTG CCCCTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTC GAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGGACCAAG GTGAAATCAA
SEQ ID NO: 60	LC	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCKSSQSLLDSEGNQ KNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFS GSGSGTDFFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 61	ADN LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTG CCCCTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTC GAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGGACCAAG GTGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG ATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCAATCGGGTAA CTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
BAP049-hum07 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTCTGGCTACACATTCACCACTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTATTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLS LGK

		GAAGTG CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTACCACTTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGTAATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGAGTACGATTACCGCGGACAAATCCAC GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGATTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG CCAGGGCACCACTGTACCGTGTCTCCGCTTC CACCAAGGGCCATCCGTCTCCCCCTGGCGCC CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCG CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCC CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGTC CTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC GAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG TCCAAATATGGTCCCCATGCCACCGTGCCCA GCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCCAAACCCAAGGACACTTCTCATG ATCTCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC CTACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG CAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTTCAACAAAG GCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTG GACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT TTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCTC TGGGTAAA
SEQ ID NO: 41	ADN HC	
BAP049-hum07 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLD SGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPY
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLD SGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

SEQ ID NO: 62	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDLSGNQK NFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIK
SEQ ID NO: 63	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCA GAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC GAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGACCAAG GTGGAAATCAA
SEQ ID NO: 64	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDLSGNQK NFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 65	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCA GAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC GAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGACCAAG GTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
BAP049-hum08 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG

SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWT GTGAYWGQGTITVSS
SEQ ID NO: 51	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATCACCCTACT GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGA GGCCTTGAGTGGCTGGTAATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGATCACCATCTCCAGAGACAATCCAAG AACACGCTGTATCTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCCGTGATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWT GTGAYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSL GK

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTACT GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGA GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAG AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCA CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCATGCCACCGTGCCACAGCA CCTGAGTTCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTCTG TCCCCCAAACCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCAC CGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CTGCCCCATCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAG ACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCGATGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA
SEQ ID NO: 53	ADN HC	A
BAP049-hum08 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDsgnqknflt
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDsgnqknf
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSEGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTC GAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGGACCAAG GTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSEGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTC GAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGGACCAAG GTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG ATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCAATCGGGTAA CTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
BAP049-hum09 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 39	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTCTGGCTACACATTCACCACTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAAGTCAAG AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGATTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLS LGK

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGAGTACGATTACCGCGGACAAATCCAC GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTC CACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCC CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCG CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCC CTGACCAGCGGGTGCACACCTTCCCGGTGTC CTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC GAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG TCCAAATATGGTCCCCATGCCACCGTGCCCA GCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGTC CTCACCGTCTGCACCAGGACTGGTGAACGG CAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTTCAACAAAG GCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTACCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGACTCCGAC GGCTCCTTCTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTG GACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC TGGGTAAA
SEQ ID NO: 41	ADN HC	
BAP049-hum09 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDSDGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSDGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDVSGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC GAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAG GTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDVSGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPRKAVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC GAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAG GTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
BAP049-hum10 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWT GTGAYWGQGTITVSS
SEQ ID NO: 51	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCGGCTACACATTCACCACTACT GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGA GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATTTATCCTGGT ACTGGTGGTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWT GTGAYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDP KPSNTKVDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKLSLSL GK

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTCTGGCTACACATTCACCACTACT GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGA GGCCTTGAGTGGCTGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAG AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCA CCAAGGGCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCCAGGCGCCCT GACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCATGCCACCCTGCCAGCA CTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTG TCCCCCAAACCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCAGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCAC CGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CTGCCCCATCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAG ACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA
SEQ ID NO: 53	ADN HC	A
BAP049-hum10 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDsgnqknflT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDsgnqknf
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDLSGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIK
SEQ ID NO: 71	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC GAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGACCAAG GTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDLSGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 73	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC GAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGACCAAG GTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
BAP049-hum11 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTACCACCTTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTKEYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLS LGK
SEQ ID NO: 41	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTACCACCTTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTC CACCAAGGGCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCC CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCG CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCG

ES 2 761 910 T3

		<p>AACCGGTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC CTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC GAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG TCCAAATATGGTCCCCATGCCACCGTGCCCA GCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC CTACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG CAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAAG GCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTG GACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT TTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC TGGGTAAA</p>
BAP049-hum11 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	<p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSTRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIK</p>

SEQ ID NO: 71	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC GAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTGAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGGACCAAG GTGGAATCAA
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTTISLEAEDAATYQCNDYSYPYTFG QGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDYSLSTLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 73	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC GAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTGAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGGACCAAG GTGGAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG ATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
BAP049-hum12 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY

SEQ ID NO: 38	VH	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTITVTVSS</p>
SEQ ID NO: 39	ADN VH	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTACCACTTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGATTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC</p>
SEQ ID NO: 40	HC	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVH TFPVQLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYPPCPPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKLSLS LGK</p>
SEQ ID NO: 41	ADN HC	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTACCACTTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG</p>

		<p>AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTC CACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCC CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCG CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTC CTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC GAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG TCCAAATATGGTCCCCATGCCACCGTGCCCA GCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCCAAACCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC CTACCGTCTGCACCAGGACTGGTGAACGG CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG GCCTCCGCTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGAC GGTCTCTTCTCTCTACAGCAGGCTAACCGTG GACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC TGGGTAAA</p>
BAP049-hum12 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 74	VL	<p>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKSSQSLDSGNQ KNFLTWYLQKPGQSPQLLIYWASTRESGVPSRFS GSGSGTDFFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTF GQGTKVEIK</p>

SEQ ID NO: 75	ADN VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCTGCA GAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC GAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTGAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAG GTGGAATCAA
SEQ ID NO: 76	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLDGSNQ KNFLTWYLQKPGQSPQLLIYWASTRESGVPSRFS GSGSGTDFFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 77	ADN LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCTGCA GAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC GAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTGAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAG GTGGAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
BAP049-hum13 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY

<p>SEQ ID NO: 38</p>	<p>VH</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTITVTVSS</p>
<p>SEQ ID NO: 39</p>	<p>ADN VH</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGTAATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTATTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC</p>
<p>SEQ ID NO: 40</p>	<p>HC</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDPEVQF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSL LGK</p>

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTC CACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCC CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCG CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCC CTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTC CTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC GAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG TCCAAATATGGTCCCCATGCCACCGTGCCCA GCACCTGAGTTCTGGGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCCAAACCAAGGACACTTCTCATG ATCTCCCGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC CTACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG CAAGGAGTACAAGTCAAGGTGTCCAACAAAG GCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT GTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTG GACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC TGGGTAAA
SEQ ID NO: 41	ADN HC	
BAP049-hum13 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 78	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLD SGN QKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRF SGSGSGTDFFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTF GQGTKVEIK
SEQ ID NO: 79	ADN VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTG CCCCTCACCCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAAGTCTTAACCTGGTATCAGCA GAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC GAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGACCAAG GTGGAATCAA
SEQ ID NO: 80	LC	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLD SGN QKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRF SGSGSGTDFFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 81	ADN LC	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTG CCCCTCACCCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAAGTCTTAACCTGGTATCAGCA GAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC GAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGACCAAG GTGGAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCAATCGGGTAA CTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
BAP049-hum14 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 82	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFN RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 83	ADN VH	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGT GAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCT GCAAGGCTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGA GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAG AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCC AGGGCACCCCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 84	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFN RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSL LGK

		<p>CAGGTTCAAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGT GAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCT GCAAGGCTTCTGGCTACACATTCACCACTACT GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGA GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAG AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCA CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTGCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCATGCCACCGTGCCACAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTG TCCCCCAAACCCCAAGGACTCTCATGATC TCCCGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCAC CGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAG ACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA</p>
SEQ ID NO: 85	ADN HC	A
BAP049-hum14 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDsgnQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPY
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDsgnQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIK
SEQ ID NO: 71	ADN VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTC GAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAG GTGAAATCAAA
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 73	ADN LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTC GAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAG GTGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
BAP049-hum15 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 82	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFN RFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 83	ADN VH	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGT GAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCT GCAAGGCTTCTGGCTACACATTCACTACT GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGA GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAG AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCC AGGGCACCACTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 84	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFN RFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPCPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWFYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSL LGK

		<p>CAGGTTCAAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGT GAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCT GCAAGGCTTCTGGCTACACATTCACCACTACT GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGA GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAG AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCA CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGGCGCCCT GACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCATGCCACCCTGCCAGCA CCTGAGTTCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTCTG TCCCCCAAACCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCAC CGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CTGCCCCATCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAG ACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA</p>
SEQ ID NO: 85	ADN HC	A
BAP049-hum15 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDSDGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSDGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLDSDGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC GAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAG GTGAAATCAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLDSDGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC GAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAG GTGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
BAP049-hum16 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 86	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 87	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTCTGGCTACACATTCACCACTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTCAAG AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAG AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 88	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLACSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAG AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCA CCAAGGGCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA AGACTACACCTGCAACGTAGATACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCATGCCACCGTGCCAGCA CTGAGTTCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTG TCCCCCAAACCCAAGGACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCAC CGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAAG ACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA
SEQ ID NO: 89	ADN HC	A
BAP049-hum16 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLDLSGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	ADN VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTC GAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAG GTGAAATCAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLDLSGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	ADN LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG AAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTC GAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACCTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA GTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAG GTGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCAATCGGGTAA CTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
BAP049-Clon-A HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTITVSS
SEQ ID NO: 90	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCAACACCTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAG GGCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACCTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAAGTGTCTCCCTG AGATCCGAGGACACCGCCGTACTACTGCAC CCGGTGGACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGG GCCAGGGCACACAGTGACCGTGTCTCT
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTITVSSASTKGPSVFLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVD HKPSNTKVKRVERESKYGPPCPPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLS LG

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAG GGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACCTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAAGTGTCTCCCTG AGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCAC CCGGTGGACAACCGGCACAGGCGTTATTGGG GCCAGGGCACCACAGTGACCGTGTCTCTGCTT CTACCAAGGGGCCAGCGTGTCCCCCTGGCCC CCTGCTCCAGAAGCACCGAGAGACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTCCCC GAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGC CCTGACCAGCGGCGTGCACACCTCCCCGCCGT GCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGCCTGAGCA GCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAA GCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTG GAGAGCAAGTACGGCCCCACCTGCCCCCCTG CCCAGCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCG TGTTCTGTCCCCCAAGCCCAAGGACACCC TGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGT GTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGA GGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAG GAGCAGTTAACAGCACCTACCGGGTGGTGTG CGTGTGACCGTGTGCACCAGGACTGGCTGA ACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAAGTCTCCAAC AAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCAT CAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCC AGGTCTACACCTGCCACCCAGCCAAGAGGAG ATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTG GTGAAGGGCTTACCCAAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAAC AACTACAAGACCACCCCCCAGTGTGGACAGC GACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAGGCTGACC GTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACG TCTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGT CCCTGGGC
SEQ ID NO: 92	ADN HC	
BAP049-Clon-A LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDsgnQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPY
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDsgnQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIK
SEQ ID NO: 93	ADN VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTG TCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCC TGCAAGTCTCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCTA CTGGGCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTC TAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGAGTT TACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGACGA CTTCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTC CTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGT GGAAATCAAG
SEQ ID NO: 44	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 94	ADN LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTG TCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCC TGCAAGTCTCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCTA CTGGGCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTC TAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGAGTT TACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGACGA CTTCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTC CTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGT GGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCG TGTTTCATCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGA AGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTG AACAACTTCTACCCAGGGAGGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGC AACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACC CTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCA CAAGGTGTACGCTGTGAGGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACA GGGGCGAGTGC
BAP049-Clon-B HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTITVSS
SEQ ID NO: 95	ADN VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCT GTAAAGGTTCAGGCTACACCTTCACTACCTACT GGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAA GGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGG CACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAA GAATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTAC TAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAG ATCAGAGGACACCGCGTCTACTACTGCACTAG GTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTC AAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYPPCPPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNWFSCSVMHEALHNHYTQKLSLS LG
SEQ ID NO: 96	ADN HC	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCT GTAAAGGTTCAGGCTACACCTTCACTACCTACT GGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAA GGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGG CACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAA GAATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTAC TAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAG ATCAGAGGACACCGCGTCTACTACTGCACTAG GTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTC AAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGC ACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCTGGCACCT TGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGC CCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTAATCCCGGA GCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCC

		<p>TGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGC TGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTGC GTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACC AAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCT TCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTGAATC GAAGTACGGCCACCGTGCCCGCTTGTCCCGC GCCGGAGTTCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTCT GTTCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGAT TCCCCGACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCTG GGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGT TCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCAC AACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTT CAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGAC GGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAG GAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACT TCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGC CAAGGGACAGCCCCGGAACCCCAAGTGATA CCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAG AACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGC TTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGA GTCCAACGGCCAGCCGAAAAACAACACTACAAGA CCACCCCTCCGGTGTGGACTCAGACGGATCCT TCTTCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGA GCAGATGGCAGGAGGAAATGTGTTGAGCTGT TCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTAC ACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA</p>
BAP049-Clon-B LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDsgnqknflT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDsgnqknF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	<p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDsgnqk NFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPsRFSG SGGTDFFTISLQPEDiatYyCQNDYSYPYTFG QGtKVEIK</p>
SEQ ID NO: 97	ADN VL	<p>GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTG AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACTACTGAG CTGTAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGG TAATCAGAAGAActTcctGACCTGGTATCAGCA GAAGCCCGGTAAAGCCCTAAGCTGCTGATCT ACTGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCT CTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCCGAC TTCACCTTCACTATCTAGCCTGCAGCCCGAG GATATCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTAT AGTACCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAG GTCGAGATTAAG</p>

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQK NFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFFTISSLQPEDIAITYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 98	ADN LC	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTG AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAG CTGTAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGG TAATCAGAAGAATTCTGACCTGGTATCAGCA GAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCT ACTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCT CTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAC TTCACCTTACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAG GATATCGCTACCTACTACTGTGACAACGACTAT AGTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAG GTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAG CGTGTTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGC TGAACAATTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTG CAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCG GCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGA CAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA CCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAG CATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCA GGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
BAP049-Clon-C HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTITVTVSS

<p>SEQ ID NO: 90</p>	<p>ADN VH</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAG GGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCTCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAAGTGTCTCCCTG AGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCAC CCGGTGGACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGG GCCAGGGCACACAGTGACCGTGTCTCT</p>
<p>SEQ ID NO: 91</p>	<p>HC</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVD HKPSNTKVKDRVESKYGPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLS LG</p>
<p>SEQ ID NO: 92</p>	<p>ADN HC</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAG GGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCTCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAAGTGTCTCCCTG AGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCAC</p>

		<p>CCGGTGGACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGG GCCAGGGCACCACAGTGACCGTGTCTCTGCTT CTACCAAGGGGCCAGCGTGTCCCCCTGGCCC CCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCC GAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGC CCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGT GCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCA GCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTG GAGAGCAAGTACGGCCCCACCTGCCCCCCTG CCCAGCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCG TGTTCTGTTCCTCCCCCAAGCCCAAGGACACC TGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGT GTGGTGGTGACGTGTCCAGGAGGACCCCGA GGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAG GAGCAGTTTAACAGCACCTACCGGGTGGTGTG CGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGA ACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAAC AAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCAT CAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCC AGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAG ATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTG GTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAAC AACTACAAGACCACCCCCCAGTGTGGACAGC GACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAGGCTGACC GTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACG TCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGT CCCTGGGC</p>
BAP049-Clon-C LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	<p>EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SSGSDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIK</p>

SEQ ID NO: 99	ADN VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAG TCCGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACA TGCAAGTCCTCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCTA CTGGGCTCCACCCGGAATCTGGCGTGCCCTC TAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCAGCTT TACCTTACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGA CGCCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTC CTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGT GGAAATCAAG
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLDSDGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFFTISSLEAEDAATYQCNDYSYPYTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 100	ADN LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAG TCCGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACA TGCAAGTCCTCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCTA CTGGGCTCCACCCGGAATCTGGCGTGCCCTC TAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCAGCTT TACCTTACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGA CGCCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTC CTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGT GGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCG TGTCATCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGA AGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTG AACAACTTCTACCCAGGGAGGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGC AACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACC CTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCA CAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACA GGGGCGAGTGC
BAP049-Clon-D HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY

SEQ ID NO: 50	VH	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWT GTGAYWGQGTITVSS</p>
SEQ ID NO: 101	ADN VH	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTACCACCTACT GGATGCACTGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGG GGCCTGGAATGGCTGGGCAACATCTACCTGG CACCGGCGGCTCCAACCTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGGTTACCATCTCCCGGACAACCTCCA AGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACCTCCTGC GGGCCGAGGACACCGCGTGTACTACTGTACC AGATGGACCACCGGAACCGGCGCTATTGGGG CCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCTCC</p>
SEQ ID NO: 102	HC	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWT GTGAYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKLSLSL G</p>
SEQ ID NO: 103	ADN HC	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTACCACCTACT</p>

		<p>GGATGCACTGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGG GGCCTGGAATGGCTGGGCAACATCTACCCTGG CACCGGCGGCTCCTCACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGGTTACCATCTCCCGGGACAACCTCA AGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGC GGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACC AGATGGACCACCGGAACCGGCGCTATTGGGG CCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCTCCGCTTC TACCAAGGGGCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCC CTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCG CCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTCCCCG AGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCC CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTG CTGCAGAGCAGCGCCTGTACAGCCTGAGCAG CGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCA CCAAGACCTACACCTGTAACTGGACCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGA GAGCAAGTACGGCCACCCTGCCCCCTGCC AGCCCCGAGTTCTGGGCGGACCCAGCGTGT TCCTGTCCCCCAAGCCAAGGACACCCTGA TGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTG GTGGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCGAGGT CCAGTTCACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAG CAGTTTAAACAGCACCTACCGGTGGTGTCCGTG CTGACCGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGG CAAAGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGG GCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGC AAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCAGGT CTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGA AGGGCTTCTACCAAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTA CAAGACCACCCCCCAGTGTGGACAGCGACG GCAGCTTCTTCTGTACAGCAGGCTGACCGTGG ACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTT AGCTGTCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA CCACTACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCT GGGC</p>
BAP049-Clon-D LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDsgnqknflt
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDsgnqknf
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIK
SEQ ID NO: 104	ADN VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTG TCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCTGTCC TGCAAGTCTCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCTA CTGGGCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTC TAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCAGACTT TACCTTACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGA CGCCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTC CTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGT GGAAATCAAG
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 105	ADN LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTG TCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCTGTCC TGCAAGTCTCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCTA CTGGGCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTC TAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCAGACTT TACCTTACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGA CGCCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTC CTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGT GGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCG TGTTTCATCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGA AGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTG AACAACCTTCTACCCAGGGAGGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGC AACAGCCAGGAGAGCGTACCCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACC CTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCA CAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACA GGGGCGAGTGC
BAP049-Clon-E HC		
SEQ ID NO: 224 (combinación de Chothia/Kabat)	HCDR1	GYTFTTYWMH
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 95	ADN VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCCGCGAGTCACTGAGAATTAGCT GTAAAGGTTCAAGCTACACCTTCACTACTACT GGATGCACTGGGTCCGCCAGCTACCGGTCAA GGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGG CACCGGCGGCTCTAATTGACGAGAAGTTTAA GAATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTAC TAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAG ATCAGAGGACACCGCGTCTACTACTGCACTAG GTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTC AAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NYYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LG

		GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCT GTAAAGGTTCAGGCTACACCTTCACTACCTACT GGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAA GGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGG CACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAA GAATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTAC TAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAG ATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAG GTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTC AAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGC ACTAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCCTGGCACCT TGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGC CCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGA GCCCCTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCC TGACCTCCGGAGTGACACCTTCCCCTGTGC TGCAGAGCTCCGGGCTGACTCGCTGTCGTCG GTGGTACGGTGCCTTCACTAGCCTGGGTACC AAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCT TCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCAATC GAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGC GCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTCT GTTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGAT TTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCTGT GGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGT TCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCAC AACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTT CAACTCCACTTACCGCGTCTGTCCGTGCTGAC GGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAG GAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACT TCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGC CAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATA CCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAG AACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGC TTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGA GTCCAACGGCCAGCCGAAAACAACACTACAAGA CCACCCCTCCGGTGTGGACTCAGACGGATCCT TCTTCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGA GCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTGAGCTGT TCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTAC ACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 96	ADN HC	
BAP049-Clon-E LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDSDGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSDGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIK
SEQ ID NO: 106	ADN VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCCTG AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAG CTGTAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGG TAATCAGAAGAACTTCTGACCTGGTATCAGCA GAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTA CTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTC TAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACT TCACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGG ACGCCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATA GCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGG TCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQK NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 107	ADN LC	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCCTG AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAG CTGTAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGG TAATCAGAAGAACTTCTGACCTGGTATCAGCA GAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTA CTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTC TAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACT TCACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGG ACGCCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATA GCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGG TCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTTCATCTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTG AAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCT GAACAACTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGC AGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGG CAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACC CTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCA TAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACA GGGGCGAGTGC
BAP049 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	ATGAGAAGTTCAAGAAC
		TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAGAAGTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 115 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	GAACTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 118 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-chi LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAGAAGTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 115 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	GAACTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 118 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi Y HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-chi Y LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAGAAGTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA GACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum01 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum01 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA TCAAAGAAGTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA GACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum02 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum02 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA TCAAAGAAGTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA GACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum03 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum03 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA TCAAAGAAGTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	GAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum04 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum04 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA TCAAAGAAGTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	GAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum05 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum05 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA TCAAAGAAGTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA GACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum06 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum06 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA TCAAAGAAGTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA GACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum07 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum07 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA TCAAAGAAGTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA GACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum08 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum08 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA TCAAAGAAGCTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	GAACTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum09 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTCTAACTTCG
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum09 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA TCAAAGAAGCTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	GAACTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum10 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTCTAACTTCG
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum10 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA TCAAAGAAGCTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA GAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum11 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum11 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAGAAGTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	GAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum12 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum12 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAGAAGTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	GAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum13 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum13 LC		
SEQ ID NO: 121 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA TCAAAGAAGCTTCTTAACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA GAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum14 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTCTAACTTCG ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 223 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 223 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
BAP049-hum14 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA TCAAAGAAGCTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA GAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum15 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTCTAACTTCG ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 223 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 223 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
BAP049-hum15 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA TCAAAGAAGCTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA GAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum16 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum16 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAGAAGTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	GAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-Clon-A HC		
SEQ ID NO: 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
		AACATCTATCCTGGCACC GGCGGCTCCAATTC
SEQ ID NO: 123 (Kabat)	HCDR2	GACGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 124 (Kabat)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTACCACCTAC
SEQ ID NO: 126 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGCACC GGCGGC
SEQ ID NO: 124 (Chothia)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
BAP049-Clon-A LC		
		AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAAC
SEQ ID NO: 127 (Kabat)	LCDR1	CAGAAGAAGTCTCTGACC
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
		TCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAG
SEQ ID NO: 130 (Chothia)	LCDR1	AACTTC
SEQ ID NO: 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-Clon-B HC		
SEQ ID NO: 133 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
		AATATCTACCCGGCACC GGCGGCTCTAACTTC
SEQ ID NO: 134 (Kabat)	HCDR2	GACGAGAAGTTAAGAAT
SEQ ID NO: 135 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC

ES 2 761 910 T3

SEQ ID NO: 136 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 137 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 135 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-Clon-B LC		
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAAT CAGAAGAACTTCTGACC
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAA
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	LCDR1	GAACTC
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
BAP049-Clon-C HC		
SEQ ID NO: 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC AACATCTATCCTGGCACC GGCGGCTCCAAC TTC
SEQ ID NO: 123 (Kabat)	HCDR2	GACGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 124 (Kabat)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 126 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGCACC GGCGGC
SEQ ID NO: 124 (Chothia)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
BAP049-Clon-C LC		
SEQ ID NO: 127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAAC CAGAAGAACTTCTGACC
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC TCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAA
SEQ ID NO: 130 (Chothia)	LCDR1	AAC TTC
SEQ ID NO: 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-Clon-D HC		
SEQ ID NO: 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC AACATCTACCCTGGCACC GGCGGCTCCAAC TTC
SEQ ID NO: 144 (Kabat)	HCDR2	GACGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCCTAT
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 146 (Chothia)	HCDR2	TACCCTGGCACC GGCGGC
SEQ ID NO: 145 (Chothia)	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCCTAT
BAP049-Clon-D LC		
SEQ ID NO: 127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAAC CAGAAGAACTTCTGACC
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC

SEQ ID NO: 130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAG AACTTC
SEQ ID NO: 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-Clon-E HC		
SEQ ID NO: 133 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 134 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCGGCACCCGGCGGCTCTAACTTC GACGAGAAGTTAAGAAT
SEQ ID NO: 135 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 136 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 137 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCCGGCGGC
SEQ ID NO: 135 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-Clon-E LC		
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAAT CAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAA GAACTTC
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

Tabla C. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las regiones de armazón de la cadena pesada y ligera para los mAbs anti-PD-1 humanizados BAP049-hum01 a BAP049-hum16 y BAP049-Clon-A a BAP049-Clon-E

	Secuencia de aminoácidos	Secuencias de nucleótidos
VHFW1 (tipo a)	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGS (SEQ ID NO: 147)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAA AAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTT CT (SEQ ID NO: 148) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAG AAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCT CT (SEQ ID NO: 149) GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGAGCGCCGAAGTGAAG AAGCCCGGGGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTT CA (SEQ ID NO: 150)
VHFW1 (tipo b)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS (SEQ ID NO: 151)	CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGTCTCCTGCAAGGCTTC T (SEQ ID NO: 152)

ES 2 761 910 T3

VHFW2 (tipo a)	WVRQATGQGLEWMG (SEQ ID NO: 153)	TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGT (SEQ ID NO: 154) TGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTGGAATGG ATGGGC (SEQ ID NO: 155) TGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGA TGGGT (SEQ ID NO: 156)
VHFW2 (tipo b)	WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 157)	TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGC TGGGT (SEQ ID NO: 158) TGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGGGGCCTGGAATGGC TGGGC (SEQ ID NO: 159)
VHFW2 (tipo C)	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO: 160)	TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGT (SEQ ID NO: 161)
VHFW3 (tipo a)	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYY TR (SEQ ID NO: 162)	AGAGTACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAG CCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCCGTGTATTACTGTACAAGA (SEQ ID NO: 163) AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCG CCTACATGGAAGTGTCTCCCTGAGATCCGAGGACACC GCCGTGTACTACTGCACCCGG (SEQ ID NO: 164) AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCG CCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACAC CGCCGTCTACTACTGCACTAGG (SEQ ID NO: 165)
VHFW3 (tipo b)	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDVAVYY CTR (SEQ ID NO: 166)	AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACG GCCGTGTATTACTGTACAAGA (SEQ ID NO: 167) AGGTTACCATCTCCCGGGACAACCTCCAAGAACACCT GTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACC GCCGTGTACTACTGTACCAGA (SEQ ID NO: 168)

ES 2 761 910 T3

VHFW4	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 169)	TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCCTC C (SEQ ID NO: 170) TGGGGCCAGGGCACCACAGTGACCGTGTCCCTC T (SEQ ID NO: 171) TGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAG C (SEQ ID NO: 172) TGGGGCCAGGGCACAAACAGTGACCGTGTCCCTC C (SEQ ID NO: 173)
VLFW1 (tipo a)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC (SEQ ID NO: 174)	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGT GACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGC (SEQ ID NO: 175) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCGT GACCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGC (SEQ ID NO: 176)
VLFW1 (tipo b)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 177)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGC (SEQ ID NO: 178) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCACT GTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTCCTGC (SEQ ID NO: 179) GAGATCGTCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCT GAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGT (SEQ ID NO: 180)
VLFW1 (tipo C)	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISIC (SEQ ID NO: 181)	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCGT CACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 182)
VLFW1 (tipo d)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISIC (SEQ ID NO: 183)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGT CACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 184)

ES 2 761 910 T3

VLFW1 (tipo e)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC (SEQ ID NO: 185)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (SEQ ID NO: 186)
VLFW2 (tipo a)	WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 187)	TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCC TCATCTAT (SEQ ID NO: 188) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGC TGATCTAC (SEQ ID NO: 189) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGC TGATCTAC (SEQ ID NO: 190)
VLFW2 (tipo b)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 191)	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCC TGATCTAT (SEQ ID NO: 192) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGC TGATCTAC (SEQ ID NO: 193)
VLFW2 (tipo C)	WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO: 194)	TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCC TGATCTAT (SEQ ID NO: 195)
VLFW3 (tipo a)	GVPSRFSGSGSGDFTFTISSLEAEDAATY YC (SEQ ID NO: 196)	GGGGTCCCCTCGAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGA CAGATTTACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAA GATGCTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 197) GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCAC CGACTTTACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGG ACGCCGCCACTACTACTGC (SEQ ID NO: 198) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCA CCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAG GACGCCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 199)
VLFW3 (tipo b)	GIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYY FC (SEQ ID NO: 200)	GGGATCCACCTCGATTTCAGTGGCAGCGGGTATGGAA CAGATTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAG GATGCTGCATATTACTTCTGT (SEQ ID NO: 201)
VLFW3 (tipo C)	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATY YC (SEQ ID NO: 202)	GGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGAATCACTCTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAT GATTTGCAACTTATTACTGT (SEQ ID NO: 203) GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCAC CGAGTTTACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGACG ACTTCGCCACCTACTACTGC (SEQ ID NO: 204)

ES 2 761 910 T3

VLFW3 (tipo d)	GVPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDIATY YC (SEQ ID NO: 205)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGAAAGTGGATCTGGGA CAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAA GATATTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 206) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCA CCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAG GATATCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 207)
VLFW4	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 208)	TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA (SEQ ID NO: 209) TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAG (SEQ ID NO: 210) TTCGGTCAAGGCACTAAGGTTCGAGATTAAG (SEQ ID NO: 211)

Tabla D. Secuencias de aminoácidos de la región constante de las cadenas pesada de IgG humana y cadena ligera kappa humana

HC	<p>Secuencia de aminoácidos de la región constante de IgG4 mutante (S228P) (Numeración EU)</p> <p>ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMH EALHNHYTQKS LLSLGLK (SEQ ID NO: 212)</p>
LC	<p>Secuencia de aminoácidos de la región constante kappa humana</p> <p>RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYLSLSS TLTLKADYE KHKVYACEVT HQGLSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 213)</p>

ES 2 761 910 T3

<p>HC</p>	<p>Secuencia de aminoácidos de la región constante de IgG4 mutante (S228P) que tiene enlazada una lisina (K) C-terminal (Numeración EU)</p> <p>ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDPKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSDQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLG (SEQ ID NO: 214)</p>
<p>HC</p>	<p>IgG1 natural</p> <p>ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVSDQED HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTLC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 215)</p>
<p>HC</p>	<p>Secuencia de aminoácidos de la región constante de IgG1 mutante (N297A) (Numeración EU)</p> <p>ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVSDQED HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTLC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 216)</p>
<p>HC</p>	<p>Secuencia de aminoácidos de la región constante de IgG1 mutante (P329A) (Numeración EU)</p> <p>ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVAVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTLC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 217)</p>

HC	<p>Secuencia de aminoácidos de la región constante de IgG1 mutante (L234A, L235A) (Numeración EU)</p> <p>ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKHTTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLNQDVLNGK EYCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 218)</p>
----	---

Kits terapéuticos

- 5 En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, y al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I). En una realización, el kit comprende un medio para mantener por separado dichas composiciones, tal como un recipiente, frasco dividido o envase de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es un envase tipo blíster, tal como se utiliza habitualmente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.
- 10 El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas con diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para facilitar el cumplimiento, el kit de la invención normalmente comprende instrucciones para su administración.
- 15 En las terapias combinadas de la invención, el compuesto de Fórmula I y el otro agente inmunoterapéutico pueden ser fabricados y/o formulados por el mismo o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden integrar en una terapia combinada: (i) antes de dispensar el producto combinado a los facultativos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico), (ii) por parte de los mismos facultativos (o bajo la supervisión del facultativo) poco antes de la administración; (iii) en los mismos
- 20 pacientes, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.
- En consecuencia, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II) para tratar el cáncer, donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente inmunoterapéutico. La invención también proporciona el uso de un agente inmunoterapéutico para tratar el cáncer, donde el medicamento se administra con un compuesto de
- 25 fórmula (I).
- La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento del cáncer, donde el compuesto de fórmula (I) se prepara para su administración con otro agente inmunoterapéutico. La invención también proporciona otro agente inmunoterapéutico para su uso en un método de tratamiento del cáncer, donde el otro agente
- 30 inmunoterapéutico se prepara para su administración con un compuesto de fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento del cáncer, donde el compuesto de fórmula (I) se administra con otro agente inmunoterapéutico. La invención también proporciona otro agente inmunoterapéutico para su uso en un método de tratamiento del cáncer, donde el otro agente inmunoterapéutico se administra con un compuesto de
- 35 fórmula (I).
- La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para tratar el cáncer, donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de un intervalo de 24 horas) con otro agente inmunoterapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente inmunoterapéutico para tratar el cáncer, donde el paciente ha sido tratado
- 40 previamente (por ejemplo, dentro de un intervalo de 24 horas) con un compuesto de fórmula (I).
- Composición, combinación farmacéutica, dosificación y administración
- En una realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal de esta y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable.
- 45 En otra realización, la invención se refiere a una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más agentes inmunoterápicamente activos, para la elaboración de un medicamento para tratar el cáncer.

En una realización, la composición comprende al menos dos portadores farmacéuticamente aceptables tales como los descritos en la presente. Preferentemente, los portadores farmacéuticamente aceptables son estériles. La composición farmacéutica se puede formular para vías particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, administración intravenosa, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en forma sólida (que incluye, sin carácter limitante, cápsulas, comprimidos, 5 píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (que incluye, sin carácter limitante, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes o agentes tamponantes convencionales, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Habitualmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que contienen el principio activo junto con uno o más de:

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, 20 carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y
- e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

Los comprimidos pueden estar recubiertos con películas o tener un recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, 30 cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y las composiciones de este tipo pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparados farmacéuticamente refinados y de gusto agradable. Los comprimidos pueden contener el principio activo mezclado con excipientes atóxicos, farmacéuticamente aceptables, que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. 40 Los comprimidos no se recubren o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, de esta manera, proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede utilizar un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para el uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de 45 gelatina blandas en las que el principio activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y se preparan supositorios convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias valiosas desde el punto de vista terapéutico. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente un 0,1-75%, o contienen aproximadamente un 1-50%, del principio activo.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o cocrisales de estos para su uso en el tratamiento del cáncer se administran por vía oral o parenteral, preferentemente por vía oral.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de principio(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-650 mg o aproximadamente 1-350 mg, o aproximadamente 1-200 mg de principios activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de estos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y del estado individual, del trastorno o enfermedad, o de la gravedad de este, que se esté tratando. Un facultativo, médico o veterinario experto puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir la evolución del trastorno o la enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* que utilizan convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparados de estos. Los compuestos de la presente invención (Compuesto de Fórmula I) se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* por vía enteral, parenteral, convenientemente por vía intravenosa, por ejemplo, en forma de una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar en función de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg o entre 1-10 mg/kg. En cierta realización, el compuesto de Fórmula I se administra por vía oral con una dosis de aproximadamente 1 a 30 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 1 a 25 mg/kg, de aproximadamente 1 a 20 mg/kg, de aproximadamente 1 a 6 mg/kg. La programación posológica puede variar, por ejemplo, de una vez al día a dos veces al día. En una realización, el compuesto de Fórmula I se administra en una dosis de aproximadamente 80 mg, 160 mg, 320 mg o 640 mg dos veces al día para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg.

15 Dosificación y administración del agente inmunoterapéutico

El agente inmunoterapéutico (tal como una molécula de anticuerpo anti-PD-1 o un anticuerpo molécula anti-PD-L1) se puede administrar al sujeto de manera sistémica (por ejemplo, por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, rectal, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, transdérmica o por inhalación o instalación intracavitaria), por vía tópica o por aplicación a las membranas mucosas, tales como la nariz, garganta y tubos bronquiales.

Las dosificaciones y las pautas terapéuticas del agente inmunoterapéutico (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 o molécula de anticuerpo anti-PD-L1) pueden ser determinadas por un experto. En ciertas realizaciones, el agente inmunoterapéutico (por ejemplo, molécula de anticuerpo anti-PD-1) se administra por inyección (por ejemplo, por vía subcutánea o intravenosa) con una dosis de aproximadamente 1 a 30 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 5 a 25 mg/kg, de aproximadamente 10 a 20 mg/kg, de aproximadamente 1 a 5 mg/kg o de aproximadamente 3 mg/kg. La programación posológica puede variar, por ejemplo, de una vez a la semana a una vez cada 2, 3 o 4 semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra con una dosis de aproximadamente 10 a 20 mg/kg en semanas alternas. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra con una dosis de aproximadamente 1 a 10 mg/kg, o de aproximadamente 1 a 5 mg/kg o de aproximadamente 3 mg/kg cada 4 semanas.

Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra o se utiliza con una dosis fija o invariante. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra por inyección (por ejemplo, por vía subcutánea o intravenosa) con una dosis (por ejemplo, con una dosis fija) de aproximadamente 200 mg a 500 mg, por ejemplo, de aproximadamente 250 mg a 450 mg, de aproximadamente 300 mg a 400 mg, de aproximadamente 250 mg a 350 mg, de aproximadamente 350 mg a 450 mg, o de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg. La programación posológica (por ejemplo, programación posológica fija) puede variar de, por ejemplo, una vez a la semana una vez cada 2, 3, 4, 5 o 6 semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra con una dosis de aproximadamente 300 mg a 400 mg una vez cada tres semanas o una vez cada cuatro semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra con una dosis de aproximadamente 300 mg una vez cada tres semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra con una dosis de aproximadamente 400 mg una vez cada cuatro semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra con una dosis de aproximadamente 300 mg una vez cada cuatro semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra con una dosis de aproximadamente 400 mg una vez cada tres semanas.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra con una dosis fija de aproximadamente 300 mg a 400 mg una vez cada tres semanas o una vez cada cuatro semanas. En un subconjunto de esta realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra con una dosis fija de aproximadamente 400 mg cada cuatro semanas. En otro subconjunto más de esta realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra con una dosis fija de aproximadamente 300 mg cada tres semanas.

En una realización de la presente invención el compuesto de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables o sus cocristales y los agentes inmunoterapéuticos útiles en el tratamiento del cáncer forman parte de la misma composición.

En otra realización de la presente invención el compuesto de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables o sus cocristales y los agentes inmunoterapéuticos útiles en el tratamiento del cáncer forman parte de composiciones independientes para la administración simultánea o secuencial.

En una realización, el compuesto de Fórmula I se puede administrar simultáneamente con, o antes o después, uno o más agentes inmunoterapéuticos (por ejemplo, anticuerpos anti-CTLA4, anticuerpos anti-PD-1 y anticuerpos anti-PD-L1). El compuesto de Fórmula I se puede administrar por separado, por una vía de administración idéntica o diferente, o de forma conjunta en la misma composición farmacéutica que los agentes inmunoterapéuticos. Un agente inmunoterapéutico preferido es, por ejemplo, un anticuerpo, que es terapéuticamente activo o potencia la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente combinado con un compuesto de Fórmula I.

65

En otra realización más, el compuesto de Fórmula (I) y el agente inmunoterapéutico se pueden administrar de manera simultánea o secuencial en cualquier orden. Se puede utilizar cualquier combinación y secuencia del compuesto de Fórmula (I) y el agente inmunoterapéutico (por ejemplo, tal como se describe en la presente). El compuesto de Fórmula (I) y/o el agente inmunoterapéutico se pueden administrar durante periodos en los que el trastorno está activo o durante un periodo de remisión o menor actividad del trastorno. El agente inmunoterapéutico se puede administrar antes del tratamiento con el compuesto de Fórmula (I), a la vez que el tratamiento, después del tratamiento o durante la remisión del trastorno.

En una realización preferida, el compuesto de Fórmula I se administra (en ausencia de alimentos) dos veces al día, antes de la administración del agente inmunoterapéutico (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 tal como se describe en la presente).

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos un agente inmunoterapéutico diferente como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por el receptor A_{2a}. Los productos proporcionados como un preparado combinado incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y el(los) agente(s) inmunoterapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I) y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) (por ejemplo, anticuerpos anti-CTLA4, anticuerpos anti-PD-1 y anticuerpos anti-PD-L1 en forma separada), por ejemplo, en forma de un kit.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y el(los) agente(s) inmunoterapéutico(s) (por ejemplo, anticuerpos anti-CTLA4, anticuerpos anti-PD-1 y anticuerpos anti-PD-L1). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente aceptable, tal como se ha descrito anteriormente.

Ejemplos

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención se puede preparar utilizando el procedimiento divulgado en la solicitud de patente WO 2011/121418 A1.

Los compuestos concretos utilizados en los siguientes ensayos son los siguientes:

- El compuesto de fórmula (I) de la presente invención, Ejemplo 1 del documento WO 2011/121418 A1: 5-bromo-2,6-di-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina.

- El compuesto A de la presente invención, Ejemplo 46 del documento WO 2011/121418 A1: 5-cloro-2,6-di-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina.

- El compuesto B de la presente invención, Ejemplo 48 del documento WO 2011/121418 A1: 4-amino-2,6-di-(1*H*-pirazol-1-il)pirimidino-5-carbonitrilo.

Tal como se divulga en la solicitud de patente WO 2011/121418 A1 dichos compuestos tienen las siguientes afinidades de unión por el receptor de adenosina hA_{2A}.

Compuesto	Ki(nM)
Compuesto de fórmula (I) de la presente invención	12
Compuesto A	17
Compuesto B	7

1- Actividad antitumoral del Compuesto de fórmula (I) en ratones

Se adquirieron ratones hembra C57Bl/6 no modificados de Charles River y se mantuvieron en el Centro de Investigación del Centro hospitalario de la Universidad de Montreal. Todos los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con las directrices fijadas por el Comité Ético de Experimentación en Animales. Se inyectó a ratones C57Bl/6 singénicos (i) 3 x 10⁵ células tumorales B16-CD73+ por vía intravenosa y se trataron a diario durante 15 días con control del vehículo o 15 mg/kg/día del Compuesto de fórmula (I) por alimentación forzada por vía oral, o (ii) 2 x 10⁵ células tumorales MCA205 por vía intravenosa y se trataron a diario durante siete días con control del vehículo o 30 mg/kg/día del Compuesto de fórmula (I) por alimentación forzada por vía oral. El vehículo consistió en un 0,1% de Tween 80 y un 0,5% de carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC) en agua. Los ratones sacrificaron en el día 15, se recolectaron los pulmones y se contaron los nódulos tumorales en un microscopio de disección.

Tal como se muestra en la Figura 1a, la administración oral del Compuesto de fórmula (I) redujo de manera significativa la carga tumoral (nódulo pulmonar y metástasis pulmonar) de los ratones a los que se les había inyectado por vía intravenosa células tumorales B16-CD73+ o MCA205.

La administración oral de los compuestos A y B (30 mg/kg/día de ambos) en condiciones similares en la Facultad de Farmacia en la Universidad de Barcelona no produjo una reducción significativa del número de nódulos pulmonares tal como se muestra en las Figuras 1b y 1c.

5

2- Estudio *ex vivo* de la eficacia del Compuesto de fórmula (I) solo y combinado con anticuerpos anti-PD-1 y anti-PDL-1 en explantes de tumores de pulmón humano del paciente

10

Los experimentos *ex vivo* se realizaron directamente utilizando tumores resistentes de pulmón humano. Se obtuvieron tumores NSCLC recién resecados a partir del *Tissue Core* del Centro del Cáncer Moffitt. El tumor se disgregó durante 2 horas en una solución de Colagenasa/DNasa en presencia de inhibidores de proteasa Complete (Roche). Se contaron las células totales (Tu). Se incubaron 200 000 células durante 3 días y se estimularon con IL-2 (6000 unidades/mL), el Compuesto de fórmula (I) (1 μ M), Compuesto A (1 μ M), Compuesto B (1 μ M), anticuerpo anti-PD-L1 (10 mg/mL), anti-PD-1 (10 mg/mL) o una combinación del Compuesto de fórmula (I) con un anticuerpo anti-PD-L1 (100 μ g del anticuerpo monoclonal humano contra el receptor de PD-L1 Grado Funcional Purificado 100 μ g adquiridos de eBioscience, n.º 16-5983-82) (10 mg/mL) y el anticuerpo anti-PD-1 (100 μ g del anticuerpo monoclonal humano contra el receptor PD-1 Grado Funcional Purificado adquiridos de eBioscience, n.º 16-9989-82) (10 mg/mL), respectivamente. Se ha utilizado IL-2 en algunos experimentos con el fin de estimular la producción de IFN- γ en estas células de tumores muy resistentes. Como se esperaba en ausencia de manipulación o sin la adición de pequeñas cantidades de IL-2, los linfocitos T mostraron poca o nula actividad. La adición de anti-PD-L1 o el compuesto de fórmula (I) restauró parcialmente la reactividad de TIL (determinada midiendo la concentración de IFN γ) en algunas de las muestras, y la combinación mejoró la función de TIL (determinada midiendo la concentración de IFN γ) de manera aditiva. Se determinó IFN γ (IFN- γ ELISA R&D Systems) como una medida de la reactividad de los linfocitos T respecto a las células tumorales autólogas. Los resultados se muestran en las Figuras 2 a 7.

15

20

25

En otros tumores, la adición de anti-PD-L1 o del compuesto de fórmula (I) no tuvo efecto en la función de TIL (determinada midiendo la concentración de IFN γ) pero la combinación fue capaz, gracias un efecto sinérgico, de restaurar la función de TIL.

30

Se estudiaron los compuestos A y B utilizando condiciones experimentales similares, con la excepción de que los tumores NSCLC recién resecados se obtuvieron del Hospital Clínico en Barcelona. Ninguno los compuestos fue capaz de incrementar la secreción de IFN γ de las células tumorales, ya fuera solos o combinados con un anticuerpo anti-PD-L1 o anti-PD-1.

35

3- Análisis de la secreción de interleucinas de explantes de tumores resistentes de pulmón humano después del tratamiento con el Compuesto de fórmula (I)

Se utilizaron sobrenadantes de los experimentos *ex vivo* en el ensayo Bioplex para medir la concentración de diferentes interleucinas. Las Figuras 8 a - g muestran los resultados obtenidos en cada caso.

40

El compuesto de fórmula (I) fue capaz de incrementar de manera significativa la secreción de diferentes interleucinas en el medio, específicamente de IL5 (interleucina 5), IL17 (interleucina 17), IL1b (interleucina 1b), IL13 (interleucina 13), IL10 (interleucina 10), factor de necrosis tumoral α (TNF α) y MIP1b. Esto se considera una clara señal de estimulación inmunitaria de los linfocitos infiltrantes presentes en los tumores.

45

La combinación del compuesto de fórmula (I) con un anticuerpo anti-PDL-1 o anti-PD-1 incrementó la secreción de diferentes interleucinas de estos tumores de manera sinérgica.

50

4- Diseño del estudio, combinación del compuesto de Fórmula (I) con un anticuerpo anti-PD-1

Los pacientes en este estudio serán hombres o mujeres de al menos 18 años de edad o mayores y tendrán un NSCLC avanzado o metastásico con confirmación histológica o citológica con al menos una lesión medible.

55

Se administrará un compuesto de Fórmula I por vía oral al paciente dos veces al día, en ausencia de alimentos, con una dosis de 80 mg, 160 mg, 320 mg o 640 mg, a lo largo de un ciclo de 28 días. Se administrará un anticuerpo anti-PD-1 con una dosis de aproximadamente 300 mg o aproximadamente 400 mg una vez cada 3 semanas o una vez cada 4 semanas. El anticuerpo anti-PD-1 se administrará mediante infusión IV a lo largo de un periodo de entre 30 minutos y 2 h. El compuesto de Fórmula I se administrará en ausencia de alimentos justo antes de la infusión con el anticuerpo anti-PD-1.

60

Con el fin de determinar la eficacia, se realizarán evaluaciones de las condiciones iniciales tan cerca como sea posible al comienzo del tratamiento y nunca más de 4 semanas antes del comienzo del tratamiento. Además del escaneo inicial, se realizarán escáneres de confirmación 4-6 semanas después de la documentación inicial de la respuesta objetivo. La respuesta a la evolución se evaluarán en este estudio utilizando el nuevo criterio internacional propuesto por las directrices de los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés) (versión 1.1; Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline

65

(version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47). Se utilizan cambios en el diámetro más largo (medida unidimensional) de las lesiones tumorales y el diámetro más corto en el caso de ganglios linfáticos malignos (Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, *et al.* Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer* 2009;45:261-7).

- 5 Se utilizará el mismo método de evaluación y la misma técnica para caracterizar cada lesión identificada y reseñada en las condiciones iniciales y durante el periodo de seguimiento. Se utilizará la evaluación a base de obtención de imágenes tales como radiografía del pecho, tomografía convencional y resonancia magnética nuclear.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> CAMACHO GOMEZ, JUAN ALBERTO
 CASTRO-PALOMINO LARIA, JULIO CESAR
 BILIC, SANELA
 HOWARD, DANNY ROLAND
 CAMERON, JOHN SCOTT

<120> 5-BROMO-2,6-DI-(1H-PIRAZOL-1-IL)PIRIMIDIN-4-AMINA PARA SU USO EN EL TRATAMIENTO DEL
 CÁNCER

<130> PAT057215-US-PSP

<140>

<141>

<150> EP 15382425.5

<151> 2015-08-11

<160> 250

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1

Thr	Tyr	Trp	Met	His
1				5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 2

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

Asn

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 3

Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
1 5

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 4

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
1 5

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 5

Tyr Pro Gly Thr Gly Gly
1 5

<210> 6

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 6

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

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

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

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

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

ES 2 761 910 T3

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

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

Val Thr Val Ser Ala
 115

<210> 7
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 7
 caggtccagc tgcagcaacc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60
 tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120
 cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactgggtgg ttctaacttc 180
 gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240
 atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300
 actgggacgg gagcttattg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc a 351

<210> 8
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 8
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

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

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

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 12

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr
1 5

<210> 13

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 13

Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe
1 5 10

<210> 14

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 14

Trp Ala Ser
1

<210> 15

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 15

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys
1 5

<210> 16

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 16

ES 2 761 910 T3

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

Lys

<210> 17

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 17

gacattgtga tgaccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggctcact 60
 atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
 tggtagaccg agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180
 gaatctgggg tcctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240
 atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300
 ccgtgcacgt toggaggggg gaccaagctg gaaataaaa 339

<210> 18

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 18

ES 2 761 910 T3

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 19

<211> 351

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 19

caggtccagc tgcagcagcc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttetaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggctt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 20

<211> 444

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 20

ES 2 761 910 T3

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

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

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

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

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

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

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

ES 2 761 910 T3

<400> 21
caggtccagc tgcagcagcc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60
tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120
cctggacaag gccttgagtg gatttgaaat atttatcctg gtactgggtg ttctaacttc 180
gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240
atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300
actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360
aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420
gccctgggct gcctggtaaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcttc aggactctac 540
tcctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660
cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttccctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720
ccccaaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggacct ctgaggtcac gtgcgtggtg 780
gtggacgtga gccaggaaga ccccaggttc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gaggcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900
agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaagggtg 960
tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020
cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080
agcctgacct gcctggtaaa aggtttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200
ttcttctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260
tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctocctg 1320
tctctgggta aa 1332

<210> 22

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 22

ES 2 761 910 T3

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

<210> 23
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 23
 caggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60
 tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120
 cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180
 gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240
 atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggctt attactgtac aagatggact 300
 actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccggtgcctc c 351

<210> 24
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 24

ES 2 761 910 T3

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

Lys

<210> 25

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 25

gacattgtga tgaccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggctcact	60
atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc	120
tggtagcagc agaaaccagg gcagcctcct aaactggtga tcttctgggc atccactagg	180
gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc	240
atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat	300
ccgtgcacgt toggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa	339

<210> 26

<211> 220

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 26

ES 2 761 910 T3

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

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

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

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 27

<211> 660

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 27

ES 2 761 910 T3

gacattgtga tgacctcagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60
atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtgga atcaaaagaa cttcttgacc 120
tggtagcagc agaaaccagg gcagcctcct aaactggtga tcttctgggc atccactagg 180
gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240
atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300
ccgtgcacgt tcggccaagc gaccaaggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaacctct 360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc 480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gacagggaca gcaaggacag cacctacagc 540
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
gaagtcccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 28

<400> 28
000

<210> 29

<400> 29
000

<210> 30

<211> 444

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 30

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

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

ES 2 761 910 T3

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

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

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

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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
 210 215 220

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

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

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

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

ES 2 761 910 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 31

<211> 1332

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 31

caggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg	60
tcttgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcaactggg gaggcagagg	120
cctggacaag gccttgagtg gattgaaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc	180
gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac	240
atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact	300
actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttcacc	360

ES 2 761 910 T3

aaggggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420
 gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480
 ggcgcctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540
 tcctcagca gcgtagtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600
 aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660
 cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttctctggggg gaccatcagt ctctctgttc 720
 cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggacct ctgaggtcac gtgcgtgggtg 780
 gtggacgtga gccaggaaga ccccagggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaagggtg 960
 tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020
 cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080
 agcctgacct gcctgggtcaa aggttctac ccacgcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200
 ttcttctct acagcagget aaccgtggac aagagcaggt ggcagagggg gaatgtcttc 1260
 tcctgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctcctg 1320
 tctctgggta aa 1332

<210> 32
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 32
 Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 33
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 33
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr
 1 5

<210> 34
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 761 910 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 34

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

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

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

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

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

Lys

<210> 35

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 35

gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tocctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt toggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 36

<211> 220

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 36

ES 2 761 910 T3

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

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

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

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 37

<211> 660

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 37

ES 2 761 910 T3

gacattgtga tgaccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggctact 60
 atgagctgca agtccagtc gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
 tggtagcagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180
 gaatctgggg tocctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240
 atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300
 ccgtacacgt tgggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaaccatct 360
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc 480
 caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gacagggaca gcaaggacag cacctacagc 540
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
 gaagtcccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 38

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 38

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

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

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

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 39

<211> 351

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 761 910 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 39

```
gaagtgcagc tgggtgcagtc tgggagcagag gtgaaaaagc ccgggggagtc tctgaggatc      60
tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc      120
actggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc      180
gatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac      240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact      300
actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c                351
```

<210> 40

<211> 444

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 40

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

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

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35                40                45
```

ES 2 761 910 T3

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

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

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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

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

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

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

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

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

ES 2 761 910 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 41

<211> 1332

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 41

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc	60
tcttgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc	120
actggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc	180
gatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact	300
actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttcacc	360
aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc	420
gcctctggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca	480

ES 2 761 910 T3

```

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac      540
tcctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc      600
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt      660
ccccatgcc caccgtgcc agcacctgag ttctggggg gaccatcagt cttcctgttc      720
ccccaaaaac ccaaggacac tctcatgac tcccgaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg      780
gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag      840
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc      900
agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaagggt      960
tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaacctct ccaaagccaa agggcagccc     1020
cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc     1080
agcctgacct gcctggtcaa aggttctctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc     1140
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc     1200
ttcttctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc     1260
tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctcctg     1320
tctctgggta aa                                                                1332

```

<210> 42

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 42

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

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

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

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 43

ES 2 761 910 T3

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 43

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc	120
tggtaccagc agaaacctgg ccaggtccc aggtcctca tctattgggc atccactagg	180
gaatctgggg tcccatcaag gttcagcggc agtggatctg ggacagaatt cactctcacc	240
atcagcagcc tgcagcctga tgattttgca acttattact gtcagaatga ttatagttat	300
ccgtacacgt tggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa	339

<210> 44

<211> 220

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 44

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

ES 2 761 910 T3

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 45
 <211> 660
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 45
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctoctgca agtccagtc gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
 tggtagcagc agaaacctgg ccaggtccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180
 gaatctgggg tccatcaag gttcagcggc agtggatctg ggacagaatt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcagcctga tgattttgca acttattact gtcagaatga ttatagttat 300
 ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc 480
 caatogggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
 gaagtcaacc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 46
 <211> 113

ES 2 761 910 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 46

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

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

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

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

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

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

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

Lys

<210> 47

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 47

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca agtccagtc gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggetccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctggga tccacactcg attcagtggc agcgggtatg gaacagattt taccctcaca 240

attaataaca tagaatctga ggatgctgca tattacttct gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 48

<211> 220

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

ES 2 761 910 T3

<400> 48

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

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

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

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

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

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 49

<211> 660

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 49

ES 2 761 910 T3

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgca agtccagtc gagtctgtta gacagtgga atcaaaagaa cttcttgacc 120
 tggtagcagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180
 gaatctggga tccacactcg attcagtggc agcgggtatg gaacagattt taccctcaca 240
 attaataaca tagaatctga ggatgctgca tattacttct gtcagaatga ttatagttat 300
 ccgtacacgt tggccaagc gaccaaggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct 360
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc 480
 caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gacgaggaca gcaaggacag cacctacagc 540
 ctcagcagca cctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
 gaagtcccc atcagggcct gagctcggcc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 50

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 50

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 51

<211> 351

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

ES 2 761 910 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 51

```

gaagtgcagc tgggtgcagtc tgggagcagag gtgaaaaagc ccgggggagtc tctgaggatc      60
tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc      120
ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatacctg gtactggtgg ttctaacttc      180
gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat      240
cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact      300
actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c                351
  
```

<210> 52

<211> 444

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 52

```

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

```

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

ES 2 761 910 T3

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

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

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

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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
 210 215 220

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

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

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

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

ES 2 761 910 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 53

<211> 1332

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 53

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc	60
tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcaactggat caggcagtcc	120
ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc	180
gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcctgt attactgtac aagatggact	300
actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttcacc	360

ES 2 761 910 T3

aagggccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420
 gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480
 ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540
 tcctcagca gogtgggtgac cgtgcccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600
 aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660
 cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttctctggggg gaccatcagt ctctctgttc 720
 cccccaaaac ccaaggacac tctcatgac tcccggacct ctgaggtcac gtgcgtgggtg 780
 gtggacgtga gccaggaaga ccccagggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaagggtg 960
 tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020
 cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080
 agcctgacct gcctgggtcaa aggttctac ccacgcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200
 ttcttctct acagcagget aaccgtggac aagagcaggt ggcagagggg gaatgtcttc 1260
 tcctgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctcctg 1320
 tctctgggta aa 1332

<210> 54

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 54

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

ES 2 761 910 T3

65	70	75	80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn	85	90	95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile	100	105	110
---	-----	-----	-----

Lys

- <210> 55
- <211> 339
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 55

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc	120
tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg	180
gaatctgggg toccatcaag gttcagtgga agtggatctg ggacagattt tactttcacc	240
atcagcagcc tgcagcctga agatattgca acatattact gtcagaatga ttatagttat	300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa	339

- <210> 56
- <211> 220
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 56

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

ES 2 761 910 T3

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

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 57

<211> 660

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 57

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctoctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg toccatcaag gttcagtgga agtggatctg ggacagattt tactttcacc 240

atcagcagcc tgcagcctga agatattgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

ES 2 761 910 T3

<210> 58
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 58
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 59
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 59
 gatattgtga tgaccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca agtccagtca gagtctgta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
 tggtagcagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180
 gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240
 atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300
 ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 60
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 761 910 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 60

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

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

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

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

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

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 61

<211> 660

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 61

ES 2 761 910 T3

gatattgtga tgaccagac tccactctcc ctgccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtgga atcaaaagaa cttcttgacc 120
 tggtagcagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180
 gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240
 atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300
 ccgtacacgt tggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaaccatct 360
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc 480
 caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gacgaggaca gcaaggacag cacctacagc 540
 ctcagcagca cctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
 gaagtcccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 62

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 62

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

Lys

<210> 63

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

ES 2 761 910 T3

<400> 63
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240
atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300
ccgtacacgt tggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaa 339

<210> 64

<211> 220

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 64

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

ES 2 761 910 T3

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45

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

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

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 65

<211> 660

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 65

ES 2 761 910 T3

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca agtccagtcga gagtctgtta gacagtgga atcaaaagaa cttcttgacc 120
tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtgatctg ggacagattt cacctttacc 240
atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct 360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc 480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca ggcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540
ctcagcagca ccoctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
gaagtcccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 66

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 66

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

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

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

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

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

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

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

Lys

<210> 67

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

ES 2 761 910 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 67

```

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc      60
atcacctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtgga atcaaaagaa cttcttgacc      120
tggtagcagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg      180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtgga agtggatctg ggacagattt cacctttacc      240
atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat      300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa                               339
  
```

<210> 68

<211> 220

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 68

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
 1                5                10                15

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

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35                40                45

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

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

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
                100                105                110
  
```


ES 2 761 910 T3

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 69

<211> 660

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 69

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60
 atcacctgca agtccagtc gagtctgtta gacagtgga atcaaaagaa cttcttgacc 120
 tggtagcagc agaaacctgg ccaggctccc aggtcctca tctattgggc atccactagg 180
 gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240
 atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300
 cagtaacagt tgggccaagg gacaaagggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgoaacatct 360
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc 480
 caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 70

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

ES 2 761 910 T3

<400> 70

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

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

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

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

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

Lys

<210> 71

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 71

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggtcctca tctattgggc atccactagg 180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240
atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300
ccgtacacgt toggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 72

<211> 220

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 72

ES 2 761 910 T3

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

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

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

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 73

<211> 660

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 73

ES 2 761 910 T3

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca agtccagtcga gagtctgtta gacagtgga atcaaaagaa cttcttgacc 120
tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240
atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300
ccgtacacgt tgggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct 360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc 480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gacgaggaca gcaaggacag cacctacagc 540
ctcagcagca ccoctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
gaagtcccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 74

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 74

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

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

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

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

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

Lys

<210> 75

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

ES 2 761 910 T3

```

<400> 75
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgca agtccagtca gagtctgta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc      120
tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctattgggc atccactagg      180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc      240
atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat      300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa                               339
  
```

<210> 76

<211> 220

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 76

```

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

```

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

```

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
           35           40           45
  
```

```

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

ES 2 761 910 T3

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

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 77

<211> 660

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 77

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca agtccagtca gagtctgta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

ES 2 761 910 T3

<210> 78

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 78

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

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

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

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

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

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

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

Lys

<210> 79

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 79

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca agtccagtc gagtctgta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttaacc 120
tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240
atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 80

<211> 220

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 761 910 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 80

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

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

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

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

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

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 81

<211> 660

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 81

ES 2 761 910 T3

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccttgaca gccggcctcc 60
 atctcctgca agtccagtc gagtctgtta gacagtgga atcaaaaga cttcttaacc 120
 tggatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180
 gaatctgggg tcccctcag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240
 atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300
 ccgtacacgt tggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct 360
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc 480
 caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gacagggaca gcaaggacag cacctacagc 540
 ctcagcagca cctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
 gaagtcccc atcagggcct gagctcggcc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 82

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 82

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

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

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

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

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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 83

<211> 351

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 761 910 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 83

```
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc      120
ccatogagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc      180
gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat      240
cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact      300
actgggacgg gagcttactg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c                351
```

<210> 84

<211> 444

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 84

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

ES 2 761 910 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 85

<211> 1332

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 85

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtc 120

ccatogagag gccttgagtg gctgggtaat attatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

ES 2 761 910 T3

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300
 actgggacgg gagcttactg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360
 aagggcccat ccgtcttccc cctggcggcc tgetccagga gcacctccga gagcacagcc 420
 gcctgggct gcctggtaaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480
 ggcgcctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtctc aggactctac 540
 tccctcagca gcgtggtgac cgtgcctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600
 aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660
 ccccatgcc caccgtgcc agcactgag ttctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720
 cccccaaaac ccaaggacac tctcatgac tcccgacc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780
 gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900
 agcgtctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaagggtg 960
 tccaacaaag gcctcccgtc ctccatogag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020
 cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080
 agcctgacct gcctggtaaa aggttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggetcc 1200
 ttcttctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260
 tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320
 tctctgggta aa 1332

<210> 86

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 86

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

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

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

ES 2 761 910 T3

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

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

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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

- <210> 87
- <211> 351
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 87
 gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccgggggagtc tctgaggatc 60
 tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180
 gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300
 actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

- <210> 88
- <211> 444
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 88
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

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

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

ES 2 761 910 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 89

<211> 1332

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 89

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcctgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttcacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

ES 2 761 910 T3

gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480
 ggcgcacctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcttc aggactctac 540
 tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600
 aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660
 ccccatgcc caccgtgcc agcacctgag ttccctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720
 cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggacc ctgaggtcac gtgcgtgggtg 780
 gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaagggtg 960
 tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020
 cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080
 agcctgacct gcctgggtcaa aggtctctac ccagcgcaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200
 ttcttctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260
 tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320
 tctctgggta aa 1332

<210> 90
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 90
 gaagtgcagc tgggtgcagtc tggcgcgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60
 tcttgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcgacaggct 120
 accggccagc gcctggaatg gatgggcaac atctatcctg gcaccggcgg ctccaacttc 180
 gacgagaagt tcaagaacag agtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240
 atggaactgt cctccctgag atccgaggac accgccgtgt actactgcac ccggtggaca 300
 accggcacag gcgcttattg gggccagggc accacagtga ccgtgtcctc t 351

<210> 91
 <211> 443
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 91

ES 2 761 910 T3

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240

ES 2 761 910 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 92

<211> 1329

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 92

ES 2 761 910 T3

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60
 tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcaactgggt gcgacaggct 120
 accggccagc gcctggaatg gatgggcaac atctatcctg gcaccggcgg ctccaacttc 180
 gacgagaagt tcaagaacag agtgaccatc accgcccaga agtccacctc caccgcctac 240
 atggaactgt cctccctgag atccgaggac accgcccgtgt actactgcac ccggtggaca 300
 accggcacag gcgcttattg gggccagggc accacagtga ccgtgtcctc tgcttctacc 360
 aaggggcccc gcgtgttccc cctggcccc tgctccagaa gcaccagcga gagcacagcc 420
 gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccc tgaccgtgtc ctggaacagc 480
 ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgcccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540
 agcctgagca gcgtggtgac cgtgcccagc agcagcctgg gcaccaagac ctacacctgt 600
 aacgtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga ggggtgagag caagtacggc 660
 ccaccctgcc ccccctgccc agcccccgag ttccctgggcg gaccacagct gtctctgttc 720
 ccccccaagc ccaaggacac cctgatgac agcagaacct cggaggtgac ctgtgtggtg 780
 gtggacgtgt cccaggagga ccccagggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 840
 gtgcacaacg ccaagaccaa gccagagag gagcagttta acagcaccta ccgggtggtg 900
 tccgtgctga ccgtgctgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgtaaggtc 960
 tccaacaagg gcctgccaaag cagcatcgaa aagaccatca gcaaggccaa gggccagcct 1020
 agagagcccc aggtctacac cctgccacct agccaagagg agatgaccaa gaaccagggtg 1080
 tccttgacct gtctggtgaa gggcttctac ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
 aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc accccccag tgctggacag cgacggcagc 1200
 ttcttctgt acagcaggct gaccgtggac aagtccagat ggcaggaggg caacgtcttt 1260
 agctgctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagag cctgagcctg 1320
 tccttgggc 1329

<210> 93

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 93

gagatcgtgc tgaccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60
 ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa ctctctgacc 120
 tggtatcagc agaagcccgg ccaggcccc agactgetga tctactgggc ctccaccgg 180
 gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgagtt taccctgacc 240
 atctccagcc tgcagcccga cgacttcgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300
 ccctacacct toggccaggg caccaagggtg gaaatcaag 339

<210> 94

ES 2 761 910 T3

<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 94

```
gagatcgtgc tgaccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc      60
ctgtcctgca agtcctccca gtcctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc      120
tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccaccgg      180
gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgagtt taccctgacc      240
atctccagcc tgcagcccga cgacttcgcc acctactact gccagaacga ctactctac      300
ccctacacct tgggccaggg caccaagggt gaaatcaagc gtacggtggc cgtcccagc      360
gtgttcactt tcccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt      420
ctgctgaaca acttctaccc cagggaggcc aagggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg      480
cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc      540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaagggt gtacgcctgt      600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc      660
```

<210> 95
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 95

```
gaggtgcagc tgggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt      60
agctgtaaag gttcaggcta caccttoact acctactgga tgcactgggt ccgccaggct      120
accggtcaag goctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc      180
gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat      240
atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact      300
accggcacag ggcctactg gggtaaggc actaccgtga ccgtgtctag c      351
```

<210> 96
<211> 1329
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 96

ES 2 761 910 T3

gaggtgcagc tgggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60
 agctgtaaag gttcaggcta caccttcaact acctactgga tgcactgggt ccgccaggct 120
 accggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc 180
 gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240
 atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact 300
 accggcacag ggcctactcg gggtaagggc actaccgtga ccgtgtctag cgctagcact 360
 aagggcccgt ccgtgttccc cctggcacct tgtagccgga gcactagcga atccaccgct 420
 gccctcggct gcctggtaaa ggattacttc ccggagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480
 ggagccctga cctccggagt gcacaccttc cccgctgtgc tgcagagctc cgggctgtac 540
 tcgctgtcgt cgggtgtcac ggtgccttca tctagcctgg gtaccaagac ctacacttgc 600
 aacgtggacc acaagccttc caactaag gtggacaagc gcgtcgaatc gaagtacggc 660
 ccaccgtgcc cgccttgtcc cgcgccggag ttccctcggcg gtccctcgggt ctttctgttc 720
 ccaccgaagc ccaaggacac tttgatgatt tcccgcacc ctagaagtgc atgcgtggtc 780
 gtggacgtgt cacaggaaga tccggaggtg cagttcaatt ggtacgtgga tggcgtcgag 840
 gtgcacaacg ccaaaaaccaa gccgagggag gaggcagttca actccactta ccgcgtcgtg 900
 tccgtgctga cgggtgctgca tcaggactgg ctgaacggga aggagtacaa gtgcaaagtg 960
 tccaacaagg gacttcttag ctcaatcgaa aagaccatct cgaaagccaa gggacagccc 1020
 cgggaacccc aagtgtatac cctgccaccg agccaggaag aatgactaa gaaccaagtc 1080
 tcattgactt gccttgtgaa gggcttctac ccatcggata tcgccgtgga atgggagtcc 1140
 aacggccagc cggaaaacaa ctacaagacc acccctcccg tgctggactc agacggatcc 1200
 ttcttctct actcgcggct gaccgtggat aagagcagat ggcaggaggg aatgtgttc 1260
 agctgttctg tgatgcatga agccctgcac aaccactaca ctcagaagtc cctgtccctc 1320
 tcctcggga 1329

<210> 97

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 97

gagatcgtcc tgactcagtc acccgtacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60
 ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120
 tggatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga 180
 gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggg agcggtagtg gcaccgactt caccttcaact 240
 atctctagcc tgcagcccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300
 ccctacacct tcggtaagc cactaaggtc gagattaag 339

<210> 98

ES 2 761 910 T3

<211> 660

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 98

```
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga ggggctaca      60
ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc      120
tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga      180
gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggg agcggtagtg gcaccgactt caccttcact      240
atctctagcc tgcagcccga ggatatoctt acctactact gtcagaacga ctatagctac      300
ccctacacct togggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacgggtggc cgtcccagc      360
gtgttcatct tccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc      420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aagggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg      480
cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc      540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc      600
gaggtgacct accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc      660
```

<210> 99

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 99

```
gagatcgtgc tgaccagtc ccccgacttc cagtccgtga cccccaaga aaaagtgacc      60
atcacatgca agtctctcca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc      120
tggtatcagc agaagcccgg ccaggcccc agactgctga tctactgggc ctccaccgg      180
gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc      240
atctccagcc tggaagccga ggacccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac      300
ccctacacct toggccaggg caccaagggt gaaatcaag      339
```

<210> 100

<211> 660

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 100

ES 2 761 910 T3

gagatcgtgc tgaccagtc ccccgacttc cagtcctga ccccaaga aaaagtgacc 60
 atcacatgca agtcctcca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120
 tggatcagc agaagcccgg ccaggcccc agactgctga tctactgggc ctccaccgg 180
 gaatctggcg tgcctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240
 atctccagcc tggaagcoga ggacgcgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300
 cctacacct tgggccaggg caccaagggtg gaaatcaagc gtacgggtggc cgtcccagc 360
 gtgttcattc tcccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420
 ctgctgaaca acttctacc caggagggcc aagggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480
 cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
 ctgagcagca cctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaagggt gtacgcctgt 600
 gaggtgacc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 101
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 101
 gaagtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcccagc 60
 tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcaactgat ccggcagtc 120
 ccctctaggg gcctggaatg gctgggcaac atctaccctg gcaccggcgg ctccaacttc 180
 gacgagaagt tcaagaacag gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtac cagatggacc 300
 accggaaccg ggcctattg gggccagggc acaacagtga ccgtgtcctc c 351

<210> 102
 <211> 443
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 102

ES 2 761 910 T3

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

ES 2 761 910 T3

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 103

<211> 1329

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 103

ES 2 761 910 T3

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60
 tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcaactggat ccggcagtc 120
 ccctctaggg gcctggaatg gctgggcaac atctaccctg gcaccggcgg ctccaacttc 180
 gacgagaagt tcaagaacag gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa cacctgtac 240
 ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtac cagatggacc 300
 accggaaccg ggcctattg gggccagggc acaacagtga ccgtgtcctc cgcttctacc 360
 aaggggcccc gcgtgttccc cctggcccc tgctccagaa gcaccagcga gagcacagcc 420
 gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccc tgaccgtgtc ctggaacagc 480
 ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcaagcagc cggcctgtac 540
 agcctgagca gcgtggtgac cgtgcccagc agcagcctgg gcaccaagac ctacacctgt 600
 aacgtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga ggggtgagag caagtacggc 660
 ccacctgcc cccctgcc agccccgag ttctctggcg gaccagcgt gttcctgttc 720
 ccccccaagc ccaagacac cctgatgac agcagaacc cggaggtgac ctgtgtggtg 780
 gtggacgtgt ccagagagga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 840
 gtgcacaacg ccaagaccaa gccagagag gagcagttta acagcaccta ccgggtggtg 900
 tccgtgctga ccgtgctgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgtaaggtc 960
 tccaacaagg gcctgccaaag cagcatcgaa aagaccatca gcaaggccaa gggccagcct 1020
 agagagcccc aggtctacac cctgccacc agccaagag agatgaccaa gaaccaggtg 1080
 tcctgacct gtctggtgaa gggcttctac ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
 aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc accccccag tgctggacag cgacggcagc 1200
 ttcttctgt acagcaggct gaccgtggac aagtccagat ggcaggagg caacgtcttt 1260
 agctgctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagag cctgagcctg 1320
 tcctgggc 1329

<210> 104

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 104

gagatcgtgc tgaccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60
 ctgtcctgca agtctctcca gtccctgctg gactccggca accagaagaa ctctctgacc 120
 tggatcagc agaagcccgg ccaggcccc agactgctga tctactgggc ctccaccgg 180
 gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240
 atctocagcc tggaagccga ggacgcggc acctactact gccagaacga ctactcctac 300
 ccctacacct tcggccaggg caccaagggtg gaaatcaag 339

<210> 105

ES 2 761 910 T3

<211> 660

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 105

```
gagatcgtgc tgaccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc      60
ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc      120
tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccaccgg      180
gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc      240
atctccagcc tggaagccga ggacgcccgc acctactact gccagaacga ctactoctac      300
ccctacacct toggccaggg caccaagggtg gaaatcaagc gtacggtggc cgtcccagc      360
gtgttcactc tcccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt      420
ctgctgaaca acttctaccc cagggaggcc aagggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg      480
cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc      540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaagggt gtacgcctgt      600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc      660
```

<210> 106

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 106

```
gagatcgtcc tgactcagtc acccgtacc ctgagcctga gccctggcga ggggctaca      60
ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc      120
tggtatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctactgggc ctctactaga      180
gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggg agcggtagtg gcaccgactt caccttcaet      240
atctctagcc tggaagccga ggacgcccgc acctactact gtcagaacga ctatagctac      300
ccctacacct togggtcaagg cactaagggtc gagattaag                               339
```

<210> 107

<211> 660

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 107

ES 2 761 910 T3

gagatcgctcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60
 ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120
 tggatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctactgggc ctctactaga 180
 gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggg agcggtagtg gcaccgactt caccttact 240
 atctctagcc tggaagccga ggacgcccct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300
 ccctacacct tcgggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacgggtggc cgtcccagc 360
 gtgttcatct tccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc 420
 ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aagggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480
 cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
 ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataagggt gtacgcctgc 600
 gaggtgacct accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 108

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 108

acttactgga tgcac

15

<210> 109

<211> 51

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 109

aatatttatc ctggtactgg tggttctaac ttcgatgaga agttcaagaa c

51

<210> 110

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 110

tggactactg ggacgggagc ttat

24

<210> 111

<211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 761 910 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético <400> 111 ggctacacat tcaccactta c	21
<210> 112 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético <400> 112 tatcctggta ctggtggt	18
<210> 113 <211> 51 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético <400> 113 aagtcagtc agagtctggt agacagtgga aatcaaaaga acttcttgac c	51
<210> 114 <211> 21 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético <400> 114 tgggcatcca ctaggaatc t	21
<210> 115 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético <400> 115 cagaatgatt atagttatcc gtgcacg	27
<210> 116 <211> 39 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	

<400> 116
 agtcagagtc tgtagacag tggaaatcaa aagaacttc 39

<210> 117
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 117
 tgggcatcc 9

<210> 118
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 118
 gattatagtt atccgtgc 18

<210> 119
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 119
 cagaatgatt atagttatcc gtacacg 27

<210> 120
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 120
 gattatagtt atccgtac 18

<210> 121
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 121
 aagtccagtc agagtctggt agacagtgga aatcaaaaga acttctaac c 51

<210> 122
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

 <400> 122
 acctactgga tgcac 15

 <210> 123
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

 <400> 123
 aacatctatc ctggcaccgg cggctccaac ttcgacgaga agttcaagaa c 51

 <210> 124
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

 <400> 124
 tggacaaccg gcacaggcgc ttat 24

 <210> 125
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

 <400> 125
 ggctacacct tcaccaccta c 21

 <210> 126
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

 <400> 126
 tatcctggca ccggcggc 18

 <210> 127

ES 2 761 910 T3

<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 127
aagtcctccc agtccctgct ggactccggc aaccagaaga acttcctgac c 51

<210> 128
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 128
tgggcctcca cccgggaatc t 21

<210> 129
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 129
cagaacgact actcctaccc ctacacc 27

<210> 130
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 130
tcccagtccc tgctggactc cggcaaccag aagaacttc 39

<210> 131
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 131
tgggcctcc 9

<210> 132
<211> 18
<212> ADN

<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
<400> 132	
gactactcct acccctac	18
<210> 133	
<211> 15	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
<400> 133	
acctactgga tgcac	15
<210> 134	
<211> 51	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
<400> 134	
aatatctacc ccggcaccgg cggctctaac ttcgacgaga agtttaagaa t	51
<210> 135	
<211> 24	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
<400> 135	
tggactaccg gcacaggcgc ctac	24
<210> 136	
<211> 21	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
<400> 136	
ggctacacct tcactaccta c	21
<210> 137	
<211> 18	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	

ES 2 761 910 T3

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 137
taccccggca ccggcggc 18

<210> 138
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 138
aaatctagtc agtcactgct ggatagcggc aatcagaaga acttcctgac c 51

<210> 139
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 139
tgggcctcta ctagagaatc a 21

<210> 140
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 140
cagaacgact atagctaccc ctacacc 27

<210> 141
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 141
agtcagtcac tgctggatag cggtaatcag aagaacttc 39

<210> 142
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

ES 2 761 910 T3

<400> 142
tgggcctct 9

<210> 143
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 143
gactatagct acccctac 18

<210> 144
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 144
aacatctacc ctggcaccgg cggctccaac ttcgacgaga agttcaagaa c 51

<210> 145
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 145
tggaccaccg gaaccggcgc ctat 24

<210> 146
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 146
taccctggca ccggcggc 18

<210> 147
<211> 25
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 147

ES 2 761 910 T3

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

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser
 20 25

<210> 148

<211> 75

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 148

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcttgtaagg gttct 75

<210> 149

<211> 75

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 149

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60

tcttgcaagg gctct 75

<210> 150

<211> 75

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 150

gaggtgcagc tgggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60

agctgtaaag gttca 75

<210> 151

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 151

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
 20 25

ES 2 761 910 T3

<210> 152

<211> 75

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 152

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttct 75

<210> 153

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 153

Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

1 5 10

<210> 154

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 154

tgggtgagcaggcaggccactgg acaaggcctt gaggatggatgg gt 42

<210> 155

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 155

tgggtgagcaggcaggcctaccgg ccaggcctg gaggatggatgg gc 42

<210> 156

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 156

tgggtccgccaggcctaccgg tcaaggcctc gaggatggatgg gt 42

<210> 157

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 157

Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly
 1 5 10

<210> 158

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 158

tggatcaggc agtccccatc gagaggcctt gaggctgg gt 42

<210> 159

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 159

tggatccggc agtccccctc taggggcctg gaatggctgg gc 42

<210> 160

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
 1 5 10

<210> 161

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 161

tgggtgcgac aggccctgg acaaggcctt gaggatgg gt 42

ES 2 761 910 T3

<210> 162
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 162
 Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
 20 25 30

<210> 163
 <211> 96
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 163
 agagtcacga ttaccgcgga caaatccacg agcacagcct acatggagct gagcagcctg 60
 agatctgagg acaccggccgt gtattactgt acaaga 96

<210> 164
 <211> 96
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 164
 agagtgacca tcaccgcca caagtccacc tccaccgcct acatggaact gtctccctg 60
 agatccgagg acaccgcccgt gtactactgc acccgg 96

<210> 165
 <211> 96
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 165
 agagtgacta tcaccgcca taagtctact agcaccgcct atatggaact gtctagcctg 60
 agatcagagg acaccgcccgt ctactactgc actagg 96

<210> 166
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 761 910 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 166

Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	

Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Arg
			20					25					30		

<210> 167

<211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 167

agattcacca tctccagaga caattccaag aacacgctgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagccgagg acacggccgt gtattactgt acaaga 96

<210> 168

<211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 168

aggttcacca tctcccggga caactccaag aacaccctgt acctgcagat gaactccctg 60

cgggcccagg acaccgcccgt gtactactgt accaga 96

<210> 169

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 169

Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser
1				5					10	

<210> 170

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 170

tggggcccagg gcaccaccgt gaccgtgtcc tcc

33

ES 2 761 910 T3

<210> 171
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 171
tggggccagg gcaccacagt gaccgtgtcc tct 33

<210> 172
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 172
tgggggtcaag gcactaccgt gaccgtgtct agc 33

<210> 173
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 173
tggggccagg gcacaacagt gaccgtgtcc tcc 33

<210> 174
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 174
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 175
<211> 69
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 175

ES 2 761 910 T3

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60
atcacctgc 69

<210> 176
<211> 69
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 176
gagatcgtgc tgaccagtc ccccgacttc cagtcctgtga cccccaaaga aaaagtcacc 60
atcacatgc 69

<210> 177
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 177
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 178
<211> 69
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 178
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgc 69

<210> 179
<211> 69
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 179
gagatcgtgc tgaccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60
ctgtcctgc 69

<210> 180

ES 2 761 910 T3

<211> 69
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 180
 gagatcgtcc tgactcagtc acccgtacc ctgagcctga gccctggcga gccggctaca 60
 ctgagctgt 69

<210> 181
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 181
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
 20

<210> 182
 <211> 69
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 182
 gatattgtga tgaccagac tccaactctcc ctgcccgctca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgc 69

<210> 183
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 183
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
 20

<210> 184
 <211> 69
 <212> ADN

ES 2 761 910 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 184

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccttgaca gccggcctcc 60

atctcctgc 69

<210> 185

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 185

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 186

<211> 69

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 186

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgc 69

<210> 187

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 187

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 188

<211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 188
 tgggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctat 45

<210> 189
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 189
 tgggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctac 45

<210> 190
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 190
 tgggtatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctac 45

<210> 191
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 191
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 192
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 192
 tgggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctat 45

<210> 193
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 193

tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctac 45

<210> 194

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 194

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 195

<211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 195

tggtacctgc agaagccagg gcagctctcca cagctcctga tctat 45

<210> 196

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 196

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 197

<211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 197

ggggtcccct cgagggtcag tggcagtgga tctgggacag atttcacctt taccatcagt 60

agcctggaag ctgaagatgc tgcaacatat tactgt 96

<210> 198

<211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

ES 2 761 910 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 198

ggcgtgccct ctagattctc cggtccggc tctggcaccg actttacctt caccatctcc 60

agcctggaag cggaggacgc cgccacctac tactgt 96

<210> 199

<211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 199

ggcgtgccct ctaggttag cggtagcggg agtggcaccg acttcacctt cactatctct 60

agcctggaag cggaggacgc cgctacctac tactgt 96

<210> 200

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 200

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

Leu	Thr	Ile	Asn	Asn	Ile	Glu	Ser	Glu	Asp	Ala	Ala	Tyr	Tyr	Phe	Cys
			20					25					30		

<210> 201

<211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 201

gggatccac ctcgattcag tggcagcggg tatggaacag atttaccct cacaattaat 60

aacatagaat ctgaggatgc tgcattattac ttctgt 96

<210> 202

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 202

ES 2 761 910 T3

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 203

<211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 203

ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag aattcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat tactgt 96

<210> 204

<211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 204

ggcgtgccct ctagattctc cggctccggc tctggcaccg agtttaccct gaccatctcc 60

agcctgcagc cgcacgactt cgcacactac tactgc 96

<210> 205

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 205

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 206

<211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 206

ggggtcccat caaggttcag tggaagtgga tctgggacag attttacttt caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatat tgcaacatat tactgt 96

ES 2 761 910 T3

<210> 207

<211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 207

ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggg agtggcaccg acttcacctt cactatctct 60

agcctgcagc ccgaggatat cgctacctac tactgt 96

<210> 208

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 208

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 209

<211> 30

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 209

ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa 30

<210> 210

<211> 30

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 210

ttcggccagg gcaccaaggt ggaaatcaag 30

<210> 211

<211> 30

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 211

ttcgggtcaag gcactaaggt cgagattaag 30

ES 2 761 910 T3

<210> 212

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 212

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

ES 2 761 910 T3

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

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

<400> 213
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 214
 <211> 326
 <212> PRT

ES 2 761 910 T3

<213> Homo sapiens

<400> 214

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

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

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

ES 2 761 910 T3

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

- <210> 215
- <211> 330
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

<400> 215
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

ES 2 761 910 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 216
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 216

ES 2 761 910 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 761 910 T3

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

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

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

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

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

- <210> 217
- <211> 330
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

<400> 217
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 761 910 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 218

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 218

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

<210> 219

<400> 219
000

<210> 220

<400> 220
000

<210> 221

<400> 221
000

<210> 222

<400> 222
000

<210> 223

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 223

tggactactg ggacgggagc ttac

24

<210> 224

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 224

Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr	Trp	Met	His
1				5					10

<210> 225

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 225

Ser	Tyr	Trp	Met	Tyr
1				5

<210> 226

<211> 17

ES 2 761 910 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 226

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

Asn

<210> 227

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 227

Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 228

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 228

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 229

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 229

Asp Pro Asn Ser Gly Ser
1 5

<210> 230

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 230

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

<210> 231

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 231

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1

5

<210> 232

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 232

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1

5

<210> 233

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 233

Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

1

5

<210> 234

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 234

Trp Ala Ser

1

<210> 235

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 235

ES 2 761 910 T3

Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
1 5

<210> 236
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 236
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 237
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 237
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60
tcctgcaagg tttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggct 120
cgtggacaac gccttgagtg gataggtagg attgataccta atagtgggag tactaagtac 180
aatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360

<210> 238

ES 2 761 910 T3

<211> 1341

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 238

```

gaggtccagc tggtagcagc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc      60
tcctgcaagg tttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggct      120
cgtggacaac gccttgagtg gataggtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac      180
aatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat      240
cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat      300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc      360
gcttcacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag      420
agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacggtgtcg      480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtccctca      540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc      600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc      660
aaatatggtc ccccatgccc accgtgcccga gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc      720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg      780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat      840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac      900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag      960
tgcaagggtg ccaacaaaag cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa     1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat ccaggagga gatgaccaag     1080
aaccaggtea gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag     1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc     1200
gacggctcct tcttctctca cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg     1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc     1320
ctctccctgt ctctgggtaa a                                             1341

```

<210> 239

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 239

ES 2 761 910 T3

Ala 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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
 20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His 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 Glu Ala
 65 70 75 80

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

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

<210> 240

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 240

gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120
 gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccacc gccacactgg ggtcccctcg 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcacctta ccatcagtag cctggaagct 240
 gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
 gggaccaag tggaatcaa a 321

<210> 241

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 241

ES 2 761 910 T3

Ala 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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
 20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His 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 Glu Ala
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 242

<211> 642

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 242

ES 2 761 910 T3

```
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca      120
gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccctcg      180
aggttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct      240
gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa      300
gggaccaag tggaaatcaa acgtacgggt gctgcaccat ctgtcttcat ctcccgcca      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      420
cccagagagc ccaaagtaca gtggaagggt gataacgcc tccaatcggg taactcccag      480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag cacctgacg      540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt      642
```

<210> 243

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 243

ES 2 761 910 T3

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220

ES 2 761 910 T3

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

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

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

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 244

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 244

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Tyr
1 5 10

<210> 245

ES 2 761 910 T3

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 245

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

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

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

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

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

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

Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 246

<211> 110

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 246

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

ES 2 761 910 T3

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

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 247

<211> 440

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 247

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

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
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 Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

ES 2 761 910 T3

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

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
 130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
 145 150 155 160

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

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

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

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 210 215 220

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 225 230 235 240

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

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 275 280 285

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 290 295 300

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

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

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

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

ES 2 761 910 T3

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

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

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

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

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440

<210> 248

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 248

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

ES 2 761 910 T3

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 249

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 249

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val 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

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

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

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

ES 2 761 910 T3

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

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

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220

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

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

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

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300

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

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

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

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

ES 2 761 910 T3

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

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

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

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

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

<210> 250

<211> 218

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 250

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

ES 2 761 910 T3

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

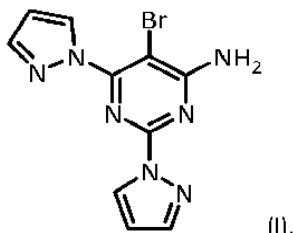
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

REIVINDICACIONES

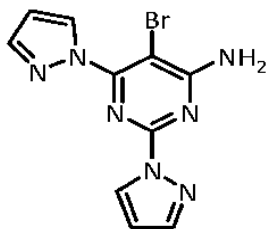
1. Un producto combinado que comprende un compuesto de fórmula (I):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal de estos, y uno o más agentes inmunoterapéuticos seleccionados a partir del grupo constituido por un anticuerpo anti-CTLA4, un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1.

10 2. Un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal de estos; o el producto combinado de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento del cáncer.

15 3. El compuesto o producto combinado para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el cáncer es un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) (por ejemplo, un NSCLC con histología escamosa y/o no escamosa, o un adenocarcinoma de NSCLC)), un melanoma (por ejemplo, un melanoma avanzado), un cáncer renal (por ejemplo, un carcinoma de células renales), un cáncer de hígado, un mieloma (por ejemplo, un mieloma múltiple), un cáncer de próstata, un cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama que no expresa uno, dos o ninguno de: receptor de estrógeno, receptor de progesterona o Her2/neu, por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo), un cáncer colorrectal, un cáncer pancreático, un cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC)), cáncer anal, cáncer gastroesofágico, cáncer de tiroides, cáncer cervicouterino, una enfermedad linfoproliferativa (por ejemplo, una enfermedad linfoproliferativa posterior a un trasplante) o un cáncer hematológico, linfoma de linfocitos T, linfoma de linfocitos B, un linfoma no hogdkiniano, o una leucemia (por ejemplo, una leucemia mieloide o una leucemia linfoide).

20

4. El compuesto o producto combinado para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el cáncer es cáncer de pulmón (escamoso), cáncer de pulmón (adenocarcinoma), cáncer de cabeza y cuello, cáncer cervicouterino (escamoso), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, melanoma, cáncer nasofaríngeo o cáncer de mama.

30

5. El compuesto o producto combinado para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el cáncer es cáncer de pulmón o cáncer de pulmón no microcítico.

35 6. El producto combinado para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, 3, 4 o 5, donde el agente inmunoterapéutico se selecciona a partir del grupo constituido por: ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pembrolizumab, CT-011, AMP-224, MPDL3280A, MEDI4736 y MDX-1105.

40 7. El producto combinado para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, 3, 4 o 5, donde el agente inmunoterapéutico se selecciona a partir del grupo constituido por: MPDL3280A, MEDI4736 y MDX-1105.

40

8. El producto combinado para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, 3, 4 o 5, donde el agente inmunoterapéutico se selecciona a partir del grupo constituido por nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab y AMP-224.

45 9. El producto combinado para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, 3, 4 o 5, donde el agente inmunoterapéutico es un anticuerpo anti-PD-1.

45

10. El producto combinado para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde el anticuerpo anti-PD-1 comprende:

(a) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 4, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 5, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la

50

- SEQ ID NO: 3; y una región variable de la cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 13, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 14, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 33;
- 5 (b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 1; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 10, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 11, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 32;
- 10 (c) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 224, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 5, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 13, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 14, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 33; o
- 15 (d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 224; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 2; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 10, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 11, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 32.
- 20 11. El producto combinado para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, donde el anticuerpo anti-PD-1 comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70.
- 25 12. El producto combinado para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, 10 u 11, donde el anticuerpo anti-PD-1 comprende: una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72.
- 30 13. El producto combinado para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, donde la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra con una dosis de aproximadamente 300 mg una vez cada tres semanas, o donde la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra con una dosis de aproximadamente 400 mg una vez cada cuatro semanas.
- 35 14. El producto combinado para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, 3, 4 o 5, donde el agente inmunoterapéutico es un anticuerpo anti-PD-L1.
- 40 15. El producto combinado para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, donde la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende:
- (a) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 228, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 229, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 227; y una región variable de la cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 233, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 234, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 235;
- 45 (b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 225; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 226; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 227; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 230, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 231, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 232;
- 50 (c) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 244, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 229, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 227; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 233, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 234, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 235; o
- 55 (d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 244; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 226; y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 227; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 230, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 231, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 232.
- 60 16. El producto combinado para su uso de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, donde la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 236 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 239.
- 65 17. El producto combinado para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-16 donde la combinación del agente inmunoterapéutico se administra conjuntamente en una única composición o se administra por separado en dos o más formas de la composición diferentes; o

donde el agente inmunoterapéutico se administra a la vez que, antes que, o después que el compuesto de Fórmula (I).

Figuras

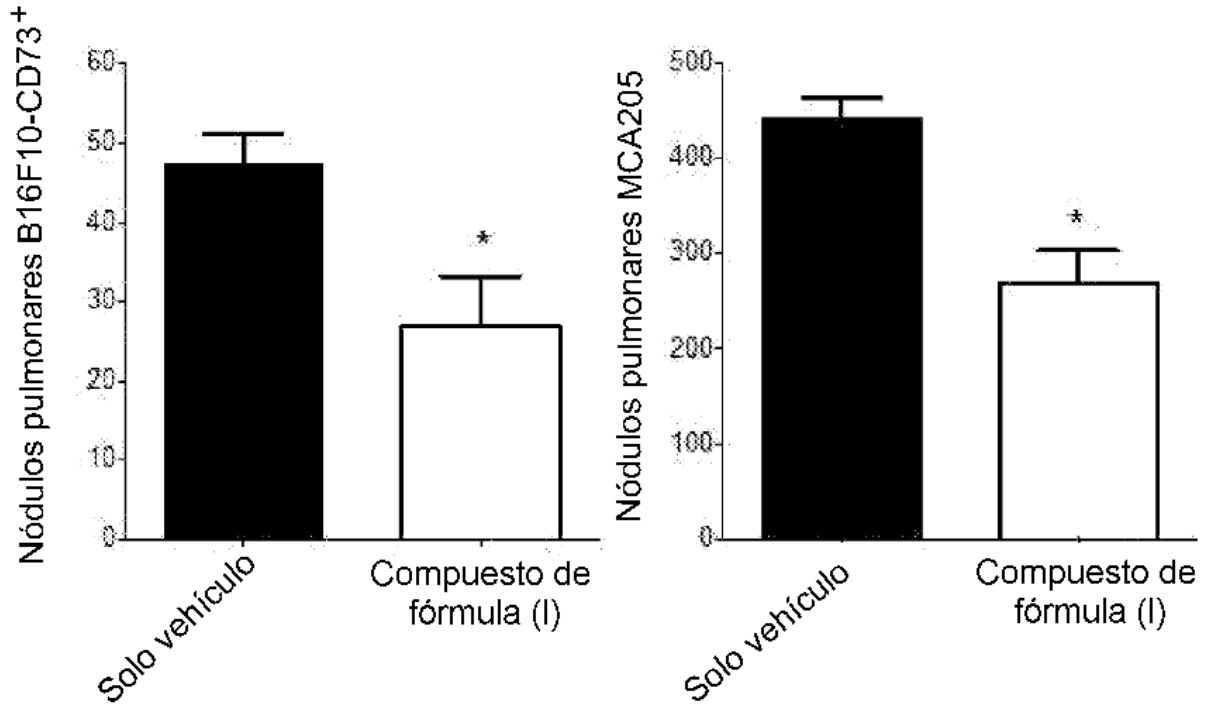


Figura 1a

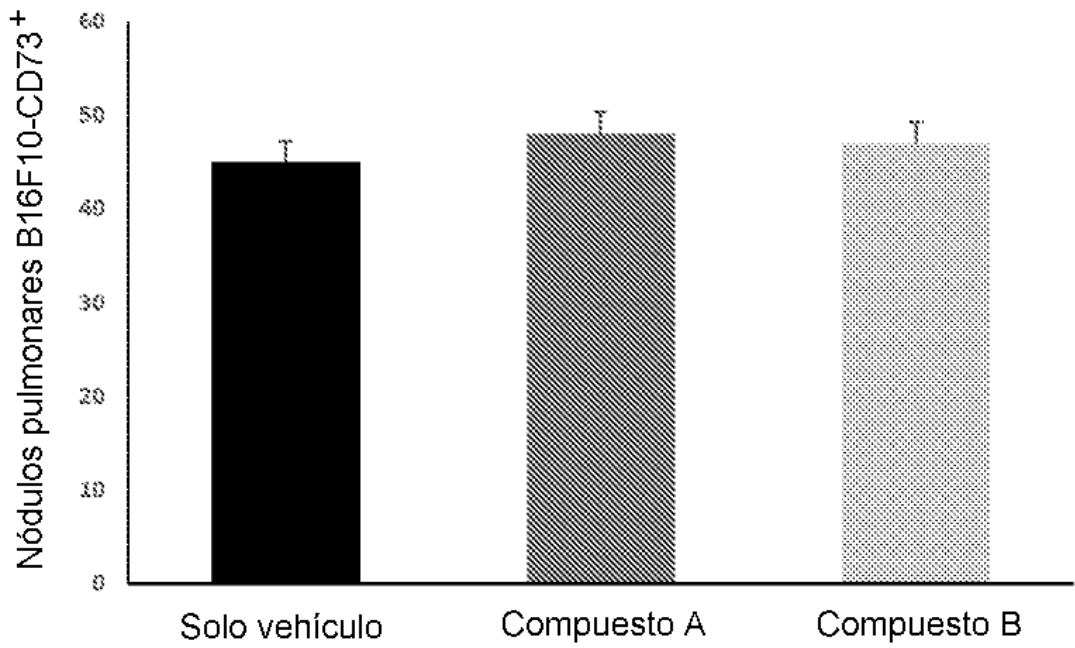


Figura 1b

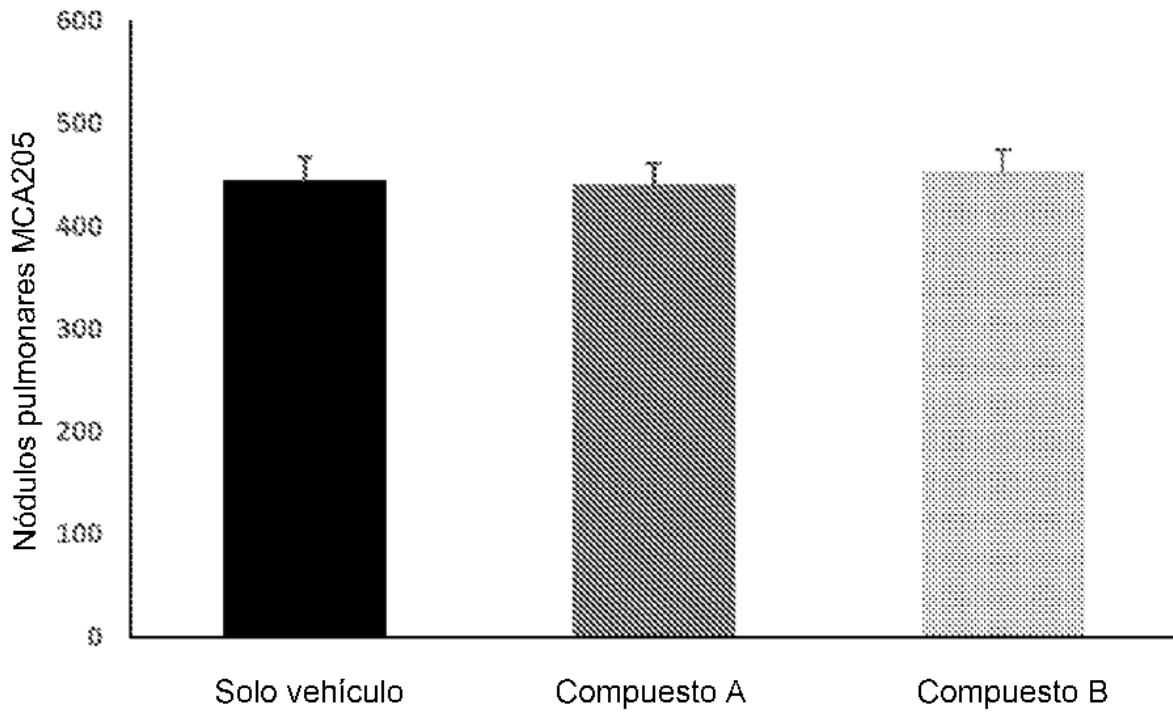


Figura 1c

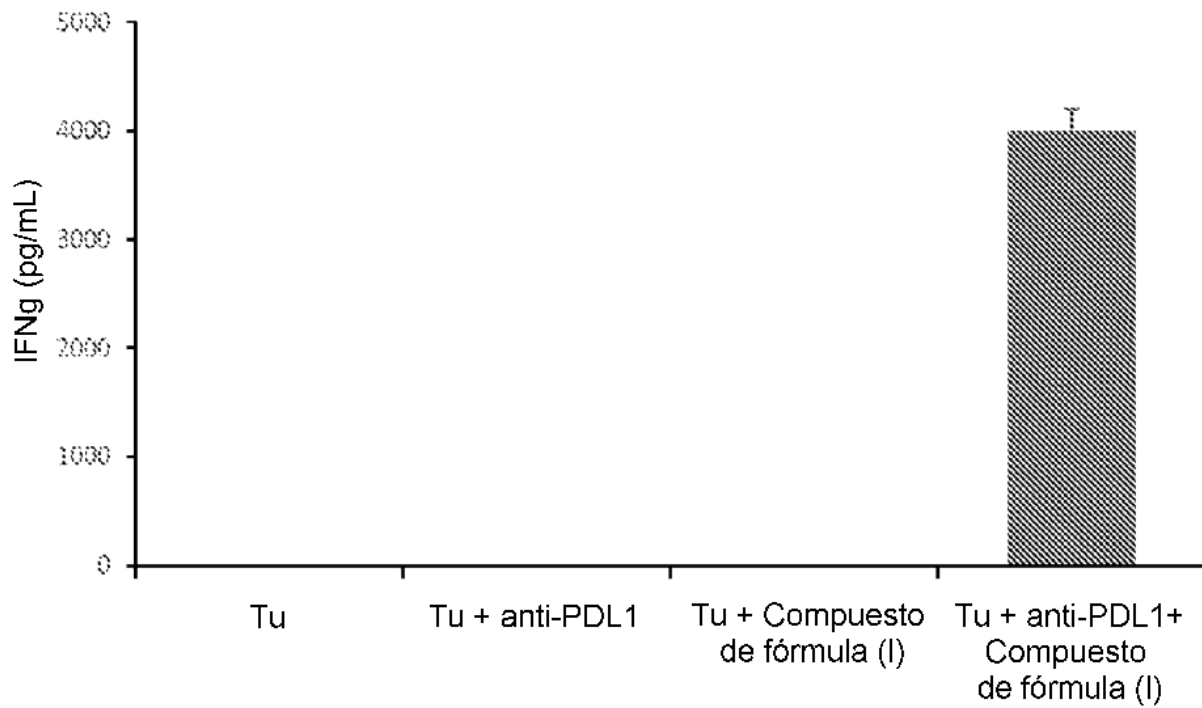


Figura 2

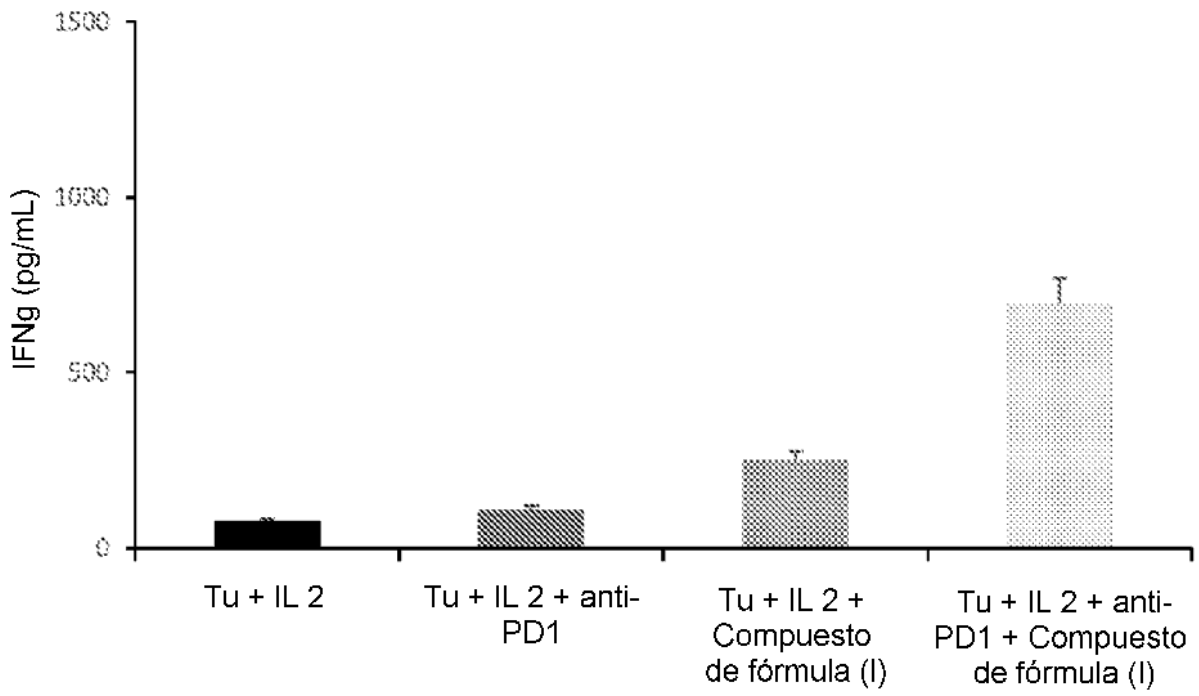


Figura 3

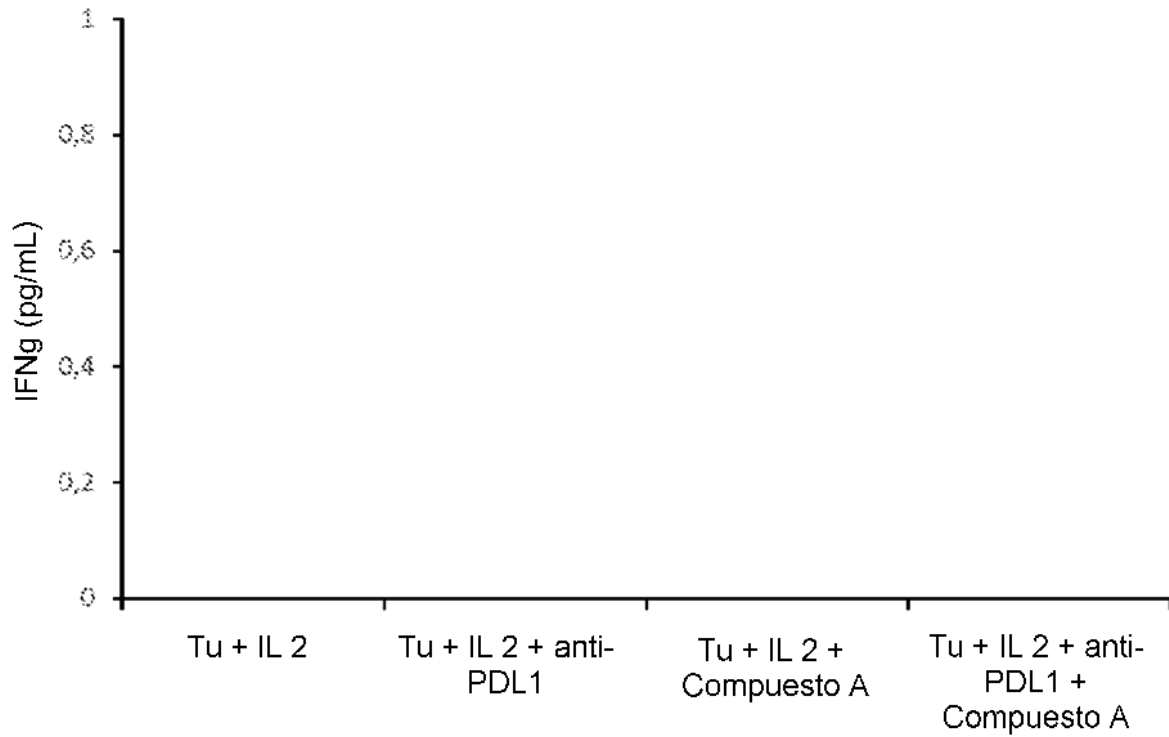


Figura 4

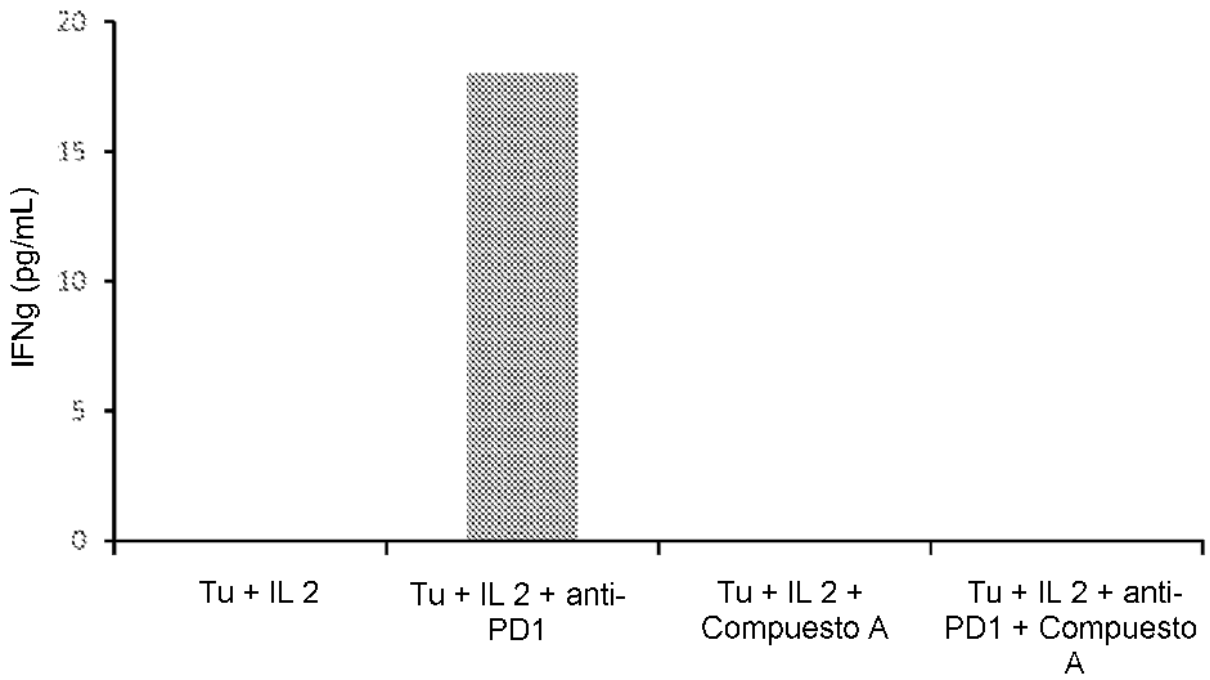


Figura 5

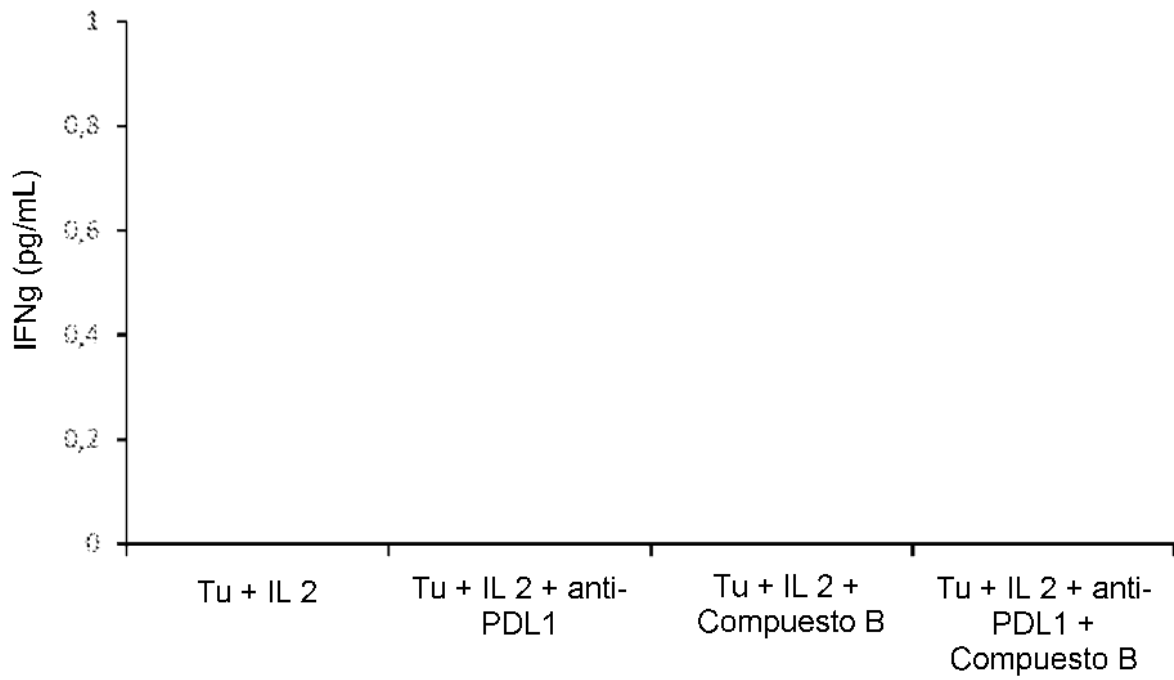


Figura 6

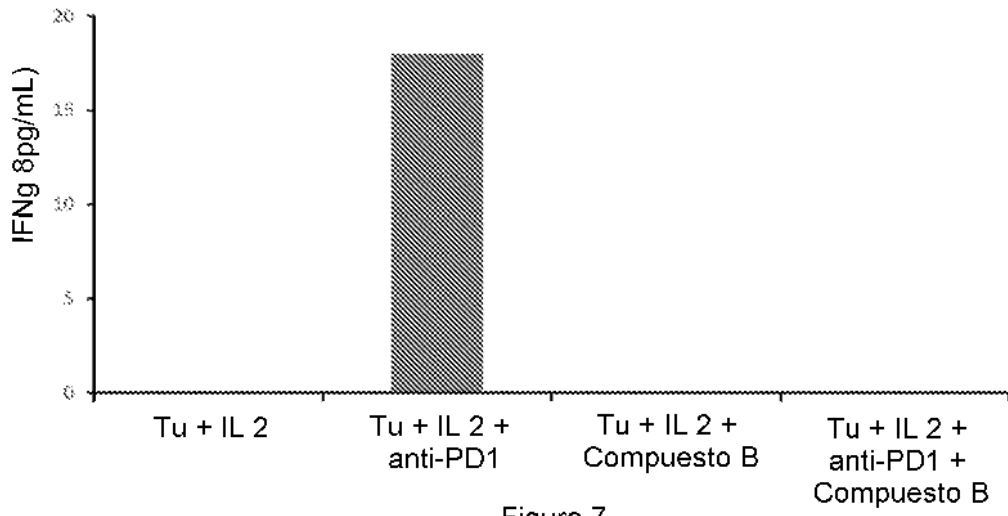


Figura 7

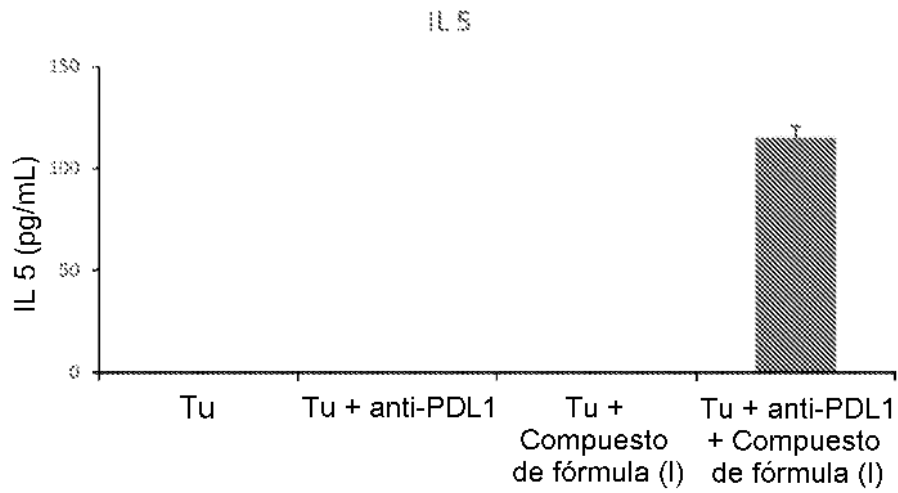


Figura 8a

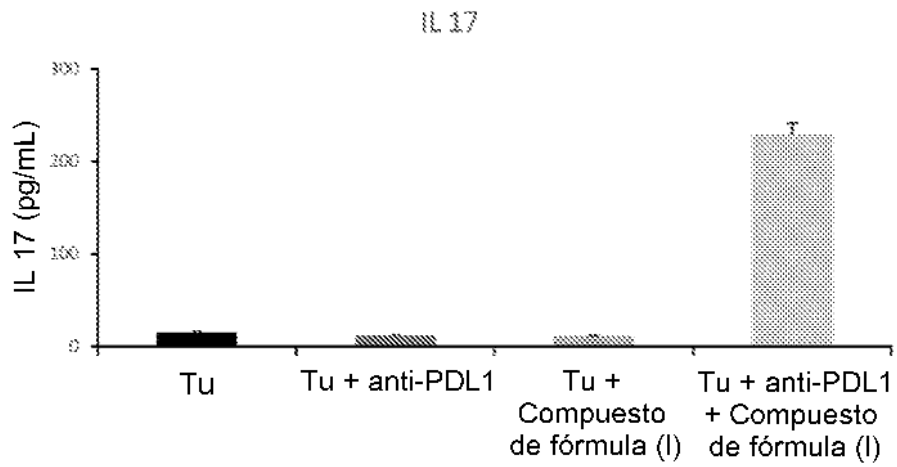


Figura 8b

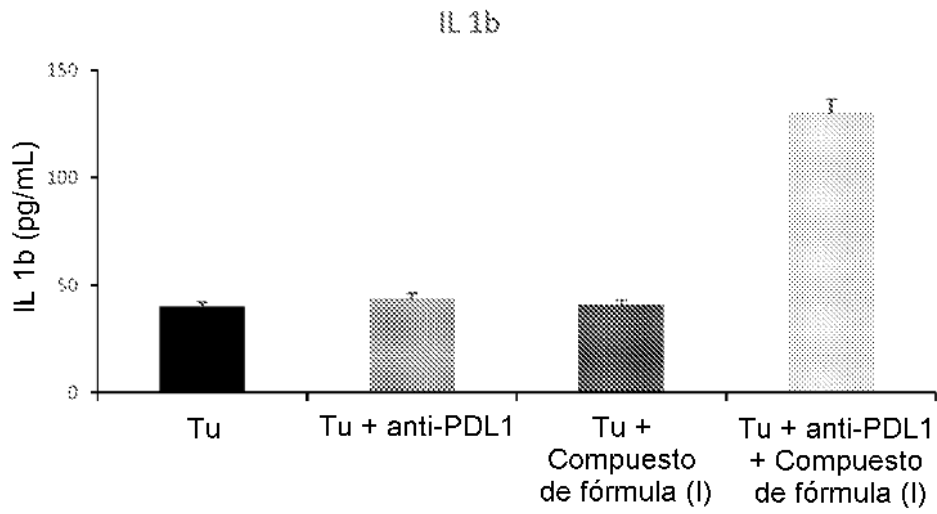


Figura 8c

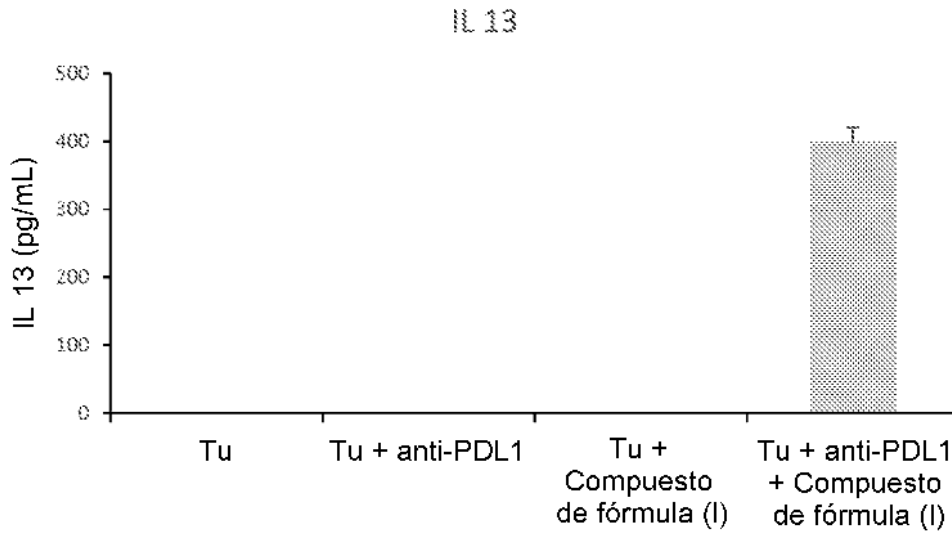


Figura 8d

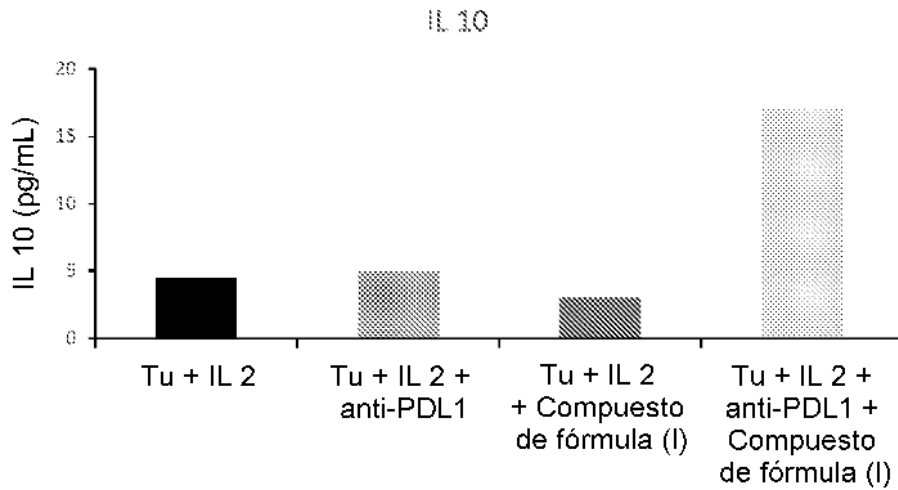


Figura 8e

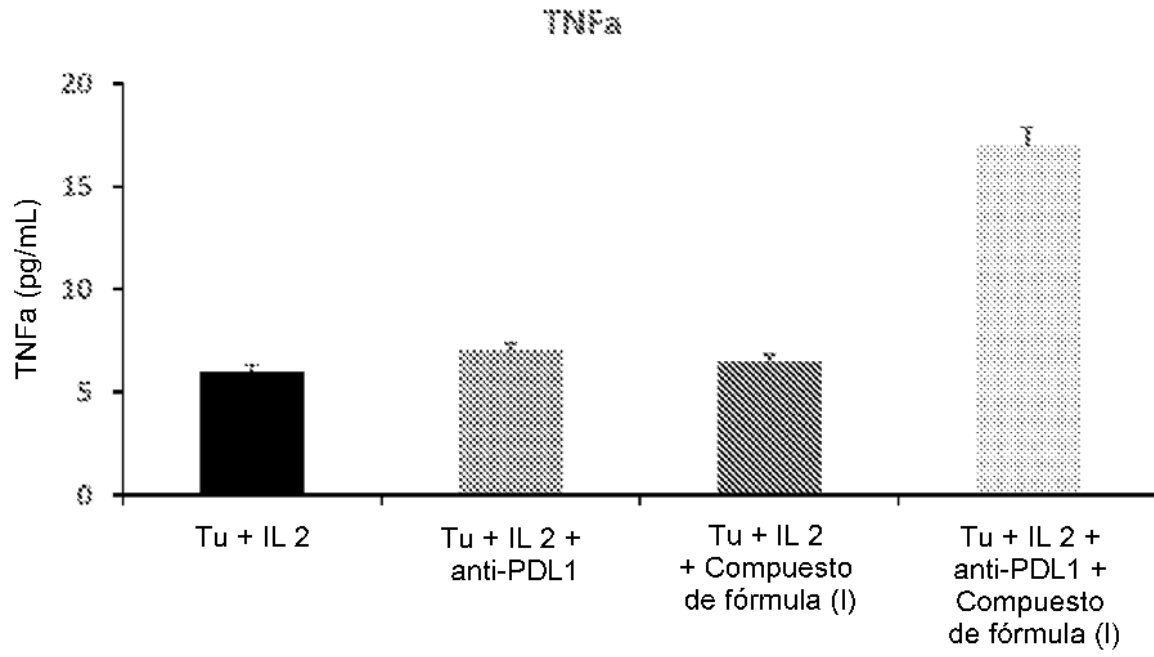


Figura 8f

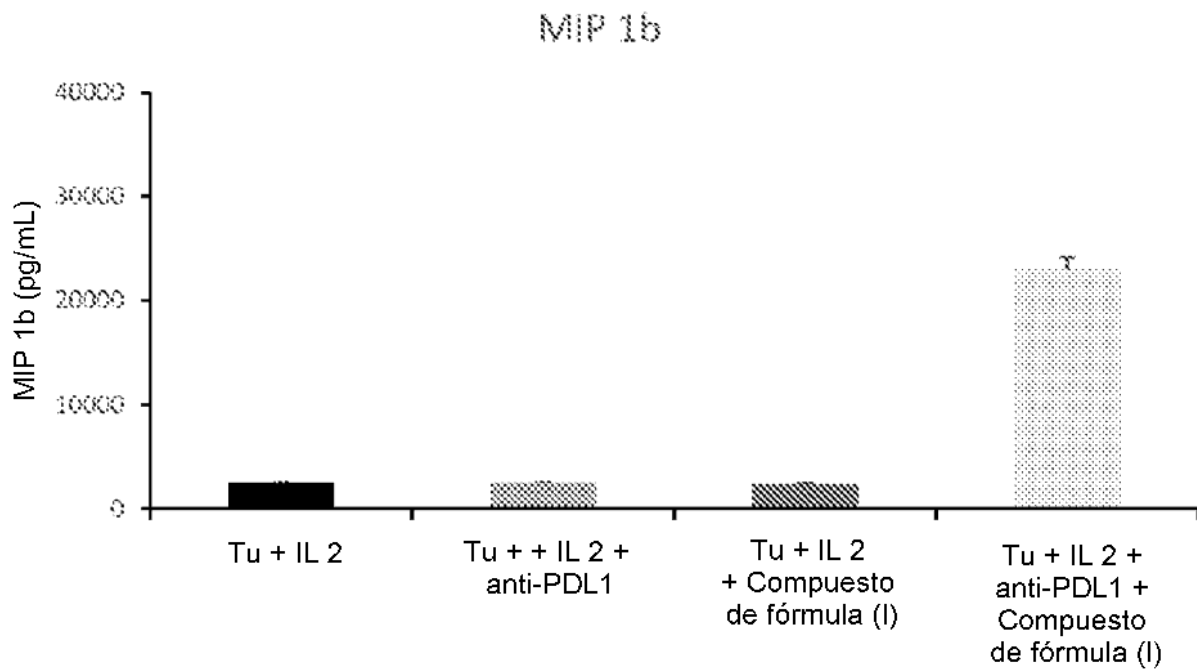


Figura 8g

Clon N.º	Concentración µg/mL	Secuencia					
		HC			LC		
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3
		4 HC únicas			9 LC únicas		
1	23.3	a	a	a	b	a	c
2	45.5	a	a	a	e	a	b
3	58.4	a	b	b	e	a	b
4	52.9	a	b	b	b	b	d
5	30	a	a	a	b	b	d
6	7.9	a	a	a	c	a	a
7	24.9	a	a	a	b	b	a
8	32.8	a	b	b	a	a	a
9	16.3	a	a	a	a	a	a
10	61.5	a	b	b	b	a	a
11	31.4	a	a	a	b	a	a
12	34.8	a	a	a	e	c	a
13	8.6	a	a	a	d	b	a
14	48.4	b	b	b	b	a	a
15	20.7	b	b	b	a	a	a
16	32.8	a	c	b	a	a	a

Figura 9

Clon N.º	Conc. µg/mL	Secuencia						Clasificación	Unión competitiva		Clasificación	
		HC			LC				Datos FACS	1.º exp.		2.º exp.*
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3					
Quimérico	20.6	4 HC únicas			9 LC únicas							
1	23.3	a	a	a	b	a	c	2	7	2	A	
2	45.5	a	a	a	e	a	b	6	3	2	D	
3	58.4	a	b	b	e	a	b	7	8	14	E	
4	52.9	a	b	b	b	b	d	14	15	15	B	
5	30	a	a	a	b	b	d	5	5		A	
6	7.9	a	a	a	c	a	a	1	7	3	D	
7	24.9	a	a	a	b	b	a	4	7		D	
8	32.8	a	b	b	a	a	a	7	7	4	C	
9	16.3	a	a	a	a	a	a	7	2	4	B	
10	61.5	a	b	b	b	a	a	7	6		C	
11	31.4	a	a	a	b	a	a	6	4		B	
12	34.8	a	a	a	e	c	a	3	8	16	D	
13	8.6	a	a	a	d	b	a	6	1	1	D	
14	48.4	b	b	b	b	a	a	16	7	15	C	
15	20.7	b	b	b	a	a	a	6	7	15	C	
16	32.8	a	c	b	a	a	a	15	16	15	C	

*las celdas vacías significan peor que 4

Figura 10