



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

DESCRIPCIÓN

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

5 Lista de secuencias

10

15

20

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.

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 cocristales 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.

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.

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 cardiacas 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).
- 30 Se considera al cáncer una enfermedad compleja que está influida tanto por procesos cancerosos intrísecos 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 35 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 40 estas células de la supervisión inmunitaria y defensa del hospedador a la estimulación de la transformación y crecimiento de las células cancerosas. (Antonioli L et al., Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine, Nature, 842, diciembre 2013, volumen 13, y referencias en ella).
- 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 extracellular será convertido en AMP por la ectoenzima CD39. Posteriormente, la desfosforilación del AMP mediante la ectoenzima CD73 dará como resultado la producción de adenosina extracellular.
- 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

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).

- Se ha sugerido que la eliminación genética del receptor A₂a o la inhibición de la señalización del receptor A₂a utilizando antagonistas del receptor A₂a previene la inhibición de los linfocitos T antitumorales y posibilita el rechazo del tumor (Ohta A. et al., A₂a adenosine receptor protects tumors from antitumor T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103: 13132-13137).
- El receptor A₂a 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 A₂a 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 A₂a 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 A₂a receptor antagonists: blockade of adenosinergic effects and T regulatory cells, *British Journal of Pharmacology*, 2008, 153, S457-S464).
- 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).
- 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)).
- 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).
- 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).
- Ipilimumab, un mAb totalmente humano contra CTLA4, ha mostrado una tendencia hacia un beneficio clínico mayor entre pacientes con SQCLC (Lynch TJ. 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 JR. et al., Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer, *N Engl J Med.* 2012; 366: 2455-65).
 - 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 A2a de adenosina, lo que refuerza las pruebas de antagonistas del receptor A2a de adenosina como terapias contra el cáncer. (Mediavilla-Varela, M et al., Antagonism of adenosine A2a 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).

Compendio de la invención

10

15

20

25

30

35

40

45

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 A2a y su uso en el tratamiento de afecciones o enfermedades susceptibles de mejora tras el antagonismo de dichos receptores de adeosina. 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 A2A cubiertos por las reivindicaciones del documento WO 2011/121418 A1 son eficaces en el tratamiento del cáncer, particularmente carcinomas, en particular cáncer de pulmón.

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)

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 A2a de adenosina divulgados en dicha solicitud de patente WO 2011/121418 A1. Además, el compuesto de fómula (I) ha demostrado un efecto sinérgico con otros agentes inmunoterapéuticos para estiumar el sistema inmunitario para el tratamiento del cáncer.

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.

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 tratramiento del cáncer, para su uso en el tratamiento del cáncer, particularmente 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.

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.

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.

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

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.
- 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".
 - 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.
 - 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

15

- 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).
- 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).
 - 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.
- 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.
- 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.
- 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 levendas de las Figuras 2-8:
- Tu = Células tumorales de pulmón (sin tratamiento); IFNg = Interferón gamma; IL1b = Interleucina-1b; IL13 = Interleucina-13; IL10 = Interleucina-10; IL5 = Interleucina-5; IL17 = Interleucina-17; TNFa = Factor de necrosis tumoral alfa; MIP1b = Proteína inflamatoria de macrófagos 1 beta.
- 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.

Descripción detallada de la invención

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

5

30

35

40

45

sus sales farmacéuticamente aceptables o cocristales 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 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.

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 cocristales de estas para su uso en el tratamiento del cáncer, particularmente carcinomas, específicamente cáncer de pulmón, y más específicamente cáncer de pulmón no microcítico.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende 5-bromo-2,6-di-20 (1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina de fórmula (I), su sal farmacéuticamente aceptable o cocristales 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.

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 cocristales de estas y uno o más agentes inmunoterapéuticos útiles en el tratamiento del cáncer, tal como se define en la reivindicaciones.

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.

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 cocristales de estas y uno o más agentes inmunoterapéuticos útiles en el tratamiento del cáncer, para su uso como un medicamento para tratar el cáncer.

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

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 cocristales 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

En una realización preferida de la presente invención, el producto combinado que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o cocristal 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 cocristal 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.

5

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 cocristal 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.

10

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

Definiciones

15

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.

20

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.

25

30

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, linfoide, 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.

35

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 hogdkininano, o una leucemia (por ejemplo, una leucemia mieloide o una leucemia linfoide).

45

50

40

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.

55

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.

5

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

60

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.

65

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 inmunoterapéutico.

5

10

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 lpilimumab 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.

15

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 epítopo 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.

20

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 epítopo 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).

30

25

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 tricarboxílico farmacéuticamente aceptable tal como el mandélico, benzoico, acético, 1-hidroxi-2-naftoico, piroglutámico, benzoico, fórmico, hipúrico, láctico, propiónico, glucuronico, 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 dicarboxílico 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.

35

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.

40

45

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.

50

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.

55

60

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.

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.

5

10

15

60

65

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.

- 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.
- 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.
- 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 A₂a, o (ii) asociada con la actividad del receptor A₂a, o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anómala) del receptor A₂a; o (2) reducir o inhibir la actividad del receptor A₂a. 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 expresión del receptor A₂a.
- 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.

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 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

10

20

En una realización, una combinación farmacéutica (o producto combinado) comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o cocristal 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 cocristal 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 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 cocristal 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.
- Varios tipos celulares expresan PD-L1. Por ejemplo, se expresa PD-L1 en linfocitos T, células dendríticas (DC, por sus siglas en inglés), linfocitos citolíticos 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 (lwai et al. (2002) PNAS 99:12293-7; Ohigashi et al. (2005) Clin Cancer Res 11:2947-53; Okazaki et al. (2007) Intern. Immun. 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.

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 interaccionan 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 hematógena de células tumorales poco inmunógenas debido a un mayor reclutamiento de linfocitos T efectores (Iwai *et al.* (2005) *Int. Immunol.* 17:133-144).

Anti-PD-L1 puede potenciar la inmunidad de los linfocitos T, por ejemplo, bloqueando tanto sus interacciones inhibidoras 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 interaccionar tanto con B7-1 como con PD-1 en los linfocitos T.

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

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%

10

60

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)

5

10

15

20

25

40

45

60

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYADKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 245)

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

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSN RPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVL (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.

5

10

15

20

25

30

35

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 GYTFTSYWMY (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.

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.

pesada y ligera y las cadenas pesada y liger	ra.	7
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 RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 237	ADN VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGT TTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATA GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGA GACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATG
SEQ ID NO: 243	Cadena pesada	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWV RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 238	ADN Cadena	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA
324.2.1.0.200	pesada	GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGT
		TTCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG
		GTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATA
		GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC
		AATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGA
		GACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC
		AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT
		GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGA
		CTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC
		CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCG
		CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC
		CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG
		GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC
		GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG
		GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC
		CAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGT AGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA
		GAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCT
		TCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGAT
		CTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGA
		CGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTG
		GTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA
		CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC
		CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
		TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC
		CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCAT
		CTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGG
		TGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA
		AGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
		TCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
		ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTC
		CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG CAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG
		GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT
		GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT
DARROS LA LOCALITA		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	SQDVGTA
SEQ ID NO: 234 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 235 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 239	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQ
		KPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISS
		LEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 240	ADN VL	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG
		CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGG
		CCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACC
		TGCAGAAGCCAGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT
		ATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCCTCGA
		GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCT
		TTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAA
		CATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCAC
		GTTCGGCCAAGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 241	Cadena ligera	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQ
		KPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISS
		LEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSV
		FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
		LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
		ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 242	ADN Cadena	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG
	ligera	CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGG
		CCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACC
		TGCAGAAGCCAGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT
		ATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCCTCGA
		GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCT
		TTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAA
		CATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCAC
		GTTCGGCCAAGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTA
		CGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCCATC
		TGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGT
		GTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAA AGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGG
		GTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC
		AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG
		CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
		GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC
		GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

Ejemplos de una molécula de anticuerpo anti-PD-1

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.

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 efectores. 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 consequido 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 linfoticos T efectores (por ejemplo, función de proliferación, secreción de IFN-g citolítica) y/o inhibir la función de los linfocitos Treg (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

10

15

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

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

5

10

15

20

25

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 247)

Cadena ligera

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (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	NYYMYWVRQA	PGQGLEWMGG	50
INPSNGGTNF	NEKFKNRVTL	TTDSSTTTAY	MELKSLQFDD	TAVYYCARRD	100
YRFDMGFDYW	GQGTTVTVSS	ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	STAALGCLVK	150
DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTKT	200
YTCNVDHKPS	NTKVDKRVES	KYGPPCPPCP	APEFLGGPSV	FLFPPKPKDT	250
LMISRTPEVT	CVVVDVSQED	PEVQFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQF <u>N</u> STY	300
RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKGLPS	SIEKTISKAK	GQPREPQVYT	350
LPPSQEEMTK	NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE	WESNGQPENN	YKTTPPVLDS	400
DGSFFLYSRL	TVDKSRWQEG	NVFSCSVMHE	ALHNHYTQKS	LSLSLGK	447

Cadena ligera (SEQ ID NO: 250)

35

EIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	LSCRASKGVS	TSGYSYLHWY	QQKPGQAPRL	50
LIYLASYLES	GVPARFSGSG	SGTDFTLTIS	SLEPEDFAVY	YCQHSRDLPL	100
TFGGGTKVEI	KRTVAAPSVF	IFPPSDEQLK	SGTASVVCLL	NNFYPREAKV	150
QWKVDNALQS	GNSQESVTEQ	DSKDSTYSLS	STLTLSKADY	EKHKVYACEV	200
THQGLSSPVT	KSFNRGEC				218'

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).

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.

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-DClg; 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".
- 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:
 - (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 10⁷ M⁻¹, típicamente de aproximadamente 10⁸ M⁻¹, y más típicamente, de aproximadamente 10⁹ M⁻¹ a 10¹⁰ M⁻¹ o más fuerte;
 - (ii) no se une sustancialmente a CD28, CTLA-4, ICOS o BTLA;

5

10

30

- (iii) inhibe o reduce la unión de PD-1 a un ligando de PD-1, por ejemplo, PD-L1 o PD-L2, o ambos;
- (iv) se una específicamente a un epítopo en PD-1, por ejemplo, un epítopo idéntico o similar al epítopo reconocido por el anticuerpo monoclonal murino BAP049 o un anticuerpo quimérico BAP049, por ejemplo, BAP049-chi o BAP049-chi-Y;
- (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-Clone-A, BAP049-Clon-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E;
 - (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;
- (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;
- (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 epítopo o a un epítopo 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 epítopo, 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;

15

20

25

30

55

60

- (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.
- 40 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 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
 45 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 μg/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 1×10^{-5} s⁻¹, por ejemplo, de aproximadamente $1,65\times10^{-5}$ 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 5×10^5 M⁻¹s⁻¹, por ejemplo, de aproximadamente 1.23×10^5 M⁻¹s⁻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 Cl₅₀ (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 Cl₅₀ 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 Cl₅₀ 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 Cl₅₀ 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 µg/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 isotípico (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.

10

15

20

25

50

55

60

65

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 epítopos 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-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 Asn a Ala). En una realización, la IgG1 humana incluye 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.

5

10

15

20

25

40

45

50

55

60

65

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 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,

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).

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.

20

25

30

35

40

45

50

55

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 de 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 NO: 34, 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74 o 78 para una secuencia modificada).

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-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.

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-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.

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.

10

15

35

40

45

50

55

60

65

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 (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, autituciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones)

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.

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.

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.*

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.

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 GYTFTTYWMH (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 armazón 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, 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.*

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).

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.

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

65

15

35

40

45

50

55

(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;

- (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;
- (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
- (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.
- En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una 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 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.
- En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende 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.
- En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende 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.
- 40 En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende 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.
 - En una realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo humanizado. En otra realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo monoespecífico. En otra realización más, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo biespecífico.
- 50 En una realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye:
 - (i) una región variable de la cadena pesada (VH) que incluye 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
 - (ii) una región variable de la cadena ligera (VL) que incluye 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.
- 60 En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 incluye:
 - (i) una región variable de la cadena pesada (VH) que incluye 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

65

5

10

15

20

25

45

- (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.
- 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 secuencia de la línea germinal humana o una secuencia consenso humana; (b) un armazón variable de la cadena ligera o 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, desinmunizado 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 30 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 35 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, 45 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 50 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.
- 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 VHFW mostrada en la Tabla C o codificada por la secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla C) o una secuencia sustancialmente idéntica a estas.
- 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 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.
- 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 VHFW 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.

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).

5

10

15

25

30

35

40

45

50

55

60

65

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).

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).

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).

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).

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).

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).

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).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena pesada de BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP-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: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153 (VHFW2), and SEQ ID NO: 162 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena pesada de BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum08, BAP049-hum10 o BAP049-Clon-D (por ejemplo, la SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 157 (VHFW2), and SEQ ID NO: 166 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena pesada de BAP049-hum14 o BAP049-hum15 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 151 (VHFW1), SEQ ID NO: 157 (VHFW2) y SEQ ID NO: 166 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena pesada de BAP049-hum16 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 160 (VHFW2) y SEQ ID NO: 166 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende además 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-B, BAP049-Clon-C, BAP049-Clon-D, BAP049-Clon-E (por ejemplo, la SEQ ID NO: 169).

10

15

55

60

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum01 o BAP049-Clon-A (por ejemplo, la SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2) y SEQ 20 ID NO: 202 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum02 o BAP049-hum03 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 185 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2) y SEQ ID NO: 200 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum04, BAP049-hum05 o BAP049-Clon-B (por ejemplo, la SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 191 (VLFW2) y SEQ ID NO: 205 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo 25 comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum06 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 181 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2) y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum07 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 191 (VLFW2) y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum15, BAP049-hum16 o 30 BAP049-Clon-C (por ejemplo, la SEQ ID NO: 174 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2) y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum14, BAP049-Clon-D o BAP049-Clon-E (por ejemplo, la SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2) y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum12 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 185 (VLFW1), SEQ ID NO: 194 (VLFW2) y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las 35 regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum13 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 183 (VLFW1), SEQ ID NO: 191 (VLFW2) y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende además 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, 40 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).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena pesada de BAP049-hum01 o BAP049-Clon-A (por ejemplo, la SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153 (VHFW2) y SEQ ID NO: 162 (VHFW3)) y las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum01 o BAP049-Clon-A (por ejemplo, la SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2) y SEQ ID NO: 202 (VLFW3)).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena pesada de BAP049-hum02 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153 (VHFW2) y SEQ ID NO: 162 (VHFW3)) y las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum02 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 185 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2) y SEQ ID NO: 200 (VLFW3)).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena pesada de BAP049-hum03 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 157 (VHFW2) y SEQ ID NO: 166 (VHFW3)) y las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum03 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 185 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2) y SEQ ID NO: 200 (VLFW3)).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena pesada de BAP049-hum04 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 157 (VHFW2) y SEQ ID NO: 166 (VHFW3)) y las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum04 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 191 (VLFW2) y SEQ ID NO: 205 (VLFW3)).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena pesada de BAP049-hum05 o BAP049-Clon-B (por ejemplo, la SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153 (VHFW2) y

- SEQ ID NO: 162 (VHFW3)) y las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum05 o BAP049-Clon-B (por ejemplo, la SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 191 (VLFW2) y SEQ ID NO: 205 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena pesada de BAP049-hum06 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153 (VHFW2) y SEQ ID NO: 162 (VHFW3)) y las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum06 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 181 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2) y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena pesada de BAP049-hum07 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153 (VHFW2) y SEQ ID NO: 162 (VHFW3)) y las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum07 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 191 (VLFW2) y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena pesada de BAP049-hum08 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 157 (VHFW2) y SEQ ID NO: 166 (VHFW3)) y las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum08 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 174 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2) y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena pesada de BAP049-hum09 o BAP049-Clon-C (por ejemplo, la SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153 (VHFW2) y SEQ ID NO: 162 (VHFW3)) y las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum09 o BAP049-Clon-C (por ejemplo, la SEQ ID NO: 174 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2) y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena pesada de BAP049-hum10 o BAP049-Clon-D (por ejemplo, la SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 157 (VHFW2) y SEQ ID NO: 166 (VHFW3)) y las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum10 o BAP049-Clon-D (por ejemplo, la SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2) y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena pesada de BAP049-hum11 o BAP049-Clon-E (por ejemplo, la SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153 (VHFW2) y SEQ ID NO: 162 (VHFW3)) y las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum11 o BAP049-Clon-E (por ejemplo, la SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2) y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena pesada de BAP049-hum12 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153 (VHFW2) y SEQ ID NO: 162 (VHFW3)) y las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum12 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 185 (VLFW1), SEQ ID NO: 194 (VLFW2) y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena pesada de BAP049-hum13 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 153 (VHFW2) y SEQ ID NO: 162 (VHFW3)) y las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum13 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 183 (VLFW1), SEQ ID NO: 191 (VLFW2) y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena pesada de BAP049-hum14 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 151 (VHFW1), SEQ ID NO: 157 (VHFW2) y SEQ ID NO: 166 (VHFW3)) y las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum14 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 177 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2) y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena pesada de BAP049-hum15 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 151 (VHFW1), SEQ ID NO: 157 (VHFW2) y SEQ ID NO: 166 (VHFW3)) y las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum15 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 174 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2) y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende las regiones de armazón 1-3 de la cadena pesada de BAP049-hum16 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 147 (VHFW1), SEQ ID NO: 160 (VHFW2) y SEQ ID NO: 166 (VHFW3)) y las regiones de armazón 1-3 de la cadena ligera de BAP049-hum16 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 174 (VLFW1), SEQ ID NO: 187 (VLFW2) y SEQ ID NO: 196 (VLFW3)).
- En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende además 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) y 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).

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 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 deBAP049-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-hum01, 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 multadas 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 epítopos 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 epítopos 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.

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

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

(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;

- (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;
- (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
- (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.
 - En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende:

5

20

- (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
- (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.
 - 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
- (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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una secuencia de aminoácidos VHFW1 de la SEQ ID NO: 147 o 151, una secuencia de aminoácidos VHFW2 de la SEQ ID NO: 153, 157 o 160, y una secuencia de aminoácidos VHFW3 de la SEQ ID NO: 162 o 166; y, opcionalmente, comprende además una secuencia de aminoácidos VHFW4 de la SEQ ID NO: 169.
- 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

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.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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.
- 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.
- 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.
 - 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.
- 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 un dominio variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 46.

- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48.
 - 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: 54.
- 10 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56.
 - 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: 58.
 - En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 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: 62.

15

30

45

55

- En otras realizaciones, los anticuerpos mencionados anteriormente comprenden una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64.
- 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: 66.
 - En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68.
 - 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: 70.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72.
 - 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: 74.
- 40 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 76.
 - 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: 78.
 - En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 80.
- 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 y 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 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: 66.
 - 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 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70.
 - 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 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70.

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 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 46.

- 5 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 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 46.
- 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 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54.
- 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 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54.
 - 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 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58.
 - 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 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62.
- 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 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66.

20

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: 38 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 74.
- 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 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 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: 82 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70.
 - 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 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66.
- 45 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 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66.
- 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 y 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: 91 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56.
 - 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 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68.
 - 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 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 102 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72.

- 5 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 y 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: 40 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48.
- 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 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48.
 - 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 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56.
 - 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 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56.
- En otras realizaciones, los anticuerpos mencionados anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60.

20

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: 40 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64.
- 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 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68.
 - 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 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68.
 - 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 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72.
- 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: 40 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72.
- 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 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 76.
- 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 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 80.
 - 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 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72.
 - En otras realizaciones, los anticuerpos mencionados anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 84 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68.

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)).

10

25

30

- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una región constante de la cadena pesada seleccionada entre IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprende una región constante de la cadena ligera escogida entre las regiones constantes de la cadena ligera kappa o lambda.
- 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.
- 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 KD 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.
- 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.

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 lg extracelular.

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 Cl50 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 Cl50 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.

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

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 2,6 veces, por ejemplo, de aproximadamente 2,3 veces, en comparación con la expresión de IL-2 cuando se utiliza un control isotípico (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, según como se mide en un ensayo de activación de linfocitos T con 35 SEB o un ensayo ex vivo con sangre íntegra humana.

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 isotípico (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, tal como se mide en un ensayo de actividad de IFN-γ.

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 isotípico (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, tal como se mide en un ensayo de actividad de IFN-γ.

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 isotípico (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, tal como se mide en un ensayo de actividad de IFN-γ.

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 isotípico (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)

En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente tienen una Cmáx de entre aproximadamente 100 μ g/mL y aproximadamente 500 μ g/mL, de entre aproximadamente 150 μ g/mL y aproximadamente 450 μ g/mL, de entre aproximadamente 250 μ g/mL, o de entre aproximadamente 200 μ g/mL y aproximadamente 400 μ g/mL, por ejemplo, de aproximadamente 292,5 μ g/mL, por ejemplo, tal como se mide en monos.

65

5

20

40

45

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 µg/mL, por ejemplo, tal como se mide en monos.

5

10

15

20

30

35

40

55

60

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

10

15

20

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.

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 epítopo 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.

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.

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.

gera, y las cadenas pesada y lige	era.	
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
		QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFK NRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO: 6	VH	
		CAGGTCCAGCTGCAGCAACCTGGGTCTGAGCT
		GGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCT
		GCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACA
		AGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGG
		TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA
		AAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC
		CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC
		ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAG
		ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC
		AAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
SEQ ID NO: 7	ADN VH	

	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFK
	WITH WARQUE GOLEWIGHT FOR TOO SINF DERFR
	NRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW
	TTGTGAYWGQGTLVTVSA
VH	TOTOATWOQOTEVIVOA
	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCT
	GGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCT
	GCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
	GGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACA
	AGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGG
	TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA
	AAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC
	CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC
	ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAG
4 D. L	ATGGACTACTGGGACGGGACCTTATTGGGGCC
adn vh	AAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
LCDR2	WASTRES
LCDR3	QNDYSYPCT
LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
LCDR2	WAS
LCDR3	DYSYPC
	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGN
	QKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPDR
	FTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPC
VL	TFGGGTKLEIK
	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG
	ACTGTGACAGCAGGAGAGAGGTCACTATGAG
	CTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG
	GAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGC
	AGAAACCAGGGCAGCCCTAAACTGTTGATCT
	TCTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT
	GATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAGA TTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGA
	AGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTA
	TAGTTATCCGTGCACGTTCGGAGGGGGGACCA
ADN VL	AGCTGGAAATAAAA
HCDR1	TYWMH
HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
HCDR3	WTTGTGAY
HCDR1	GYTFTTY
HCDR2	YPGTGG
HCDR3	WTTGTGAY
	ADN VH LCDR1 LCDR2 LCDR3 LCDR3 LCDR3 VL HCDR2 HCDR3 HCDR1 HCDR2 HCDR3 HCDR1

занайовання виня на принцення в принцення		QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW
		MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW
SEQ ID NO: 18	VH	TTGTGAYWGQGTTVTVSS
		CAGGTCCAGCTGCAGCCTGGGTCTGAGCT
		GGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCT
manned.		GCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
THE STATE OF THE S		GGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACA
The state of the s		AGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGG
unnument.		TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA
		AAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC
		CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC
тинисти.		ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAG
		ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC
SEQ ID NO: 19	ADN VH	AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
		QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW
		MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW
		TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR
		STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
		HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV
		DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPS
		VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV
		QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL
		TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG
		QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
		DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR
		LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
SEQ ID NO: 20	HC	LSLGK

	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCT
	GGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCT
	GCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
	GGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACA
	AGGCCTTGAGTGGAAATATTTATCCTGG
	TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA
	AAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC
	CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC
	ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAG
	ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC
	AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCA
	CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC
	CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA
	CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
	GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT
	ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT
	GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA
	AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA
	GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC
	AAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCA
	CCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG
	TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC
	TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT
	GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT
	TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT
	AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT
	CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC
	CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG
	AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC
	CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
	AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC
	CCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA
	ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC
	TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
	GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG
	ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
	TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG
	AGCAGGTGGCAGGAGGGAATGTCTTCTCATG
	CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
	CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA
ADN HC	A
	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW
	MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFK
	NRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW
VH	TTGTGAYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 30	HC	LSLGK
панияния		LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
THEOREM		DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR
THE PROPERTY OF THE PROPERTY O		QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
пини		TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG
THE STATE OF THE S		QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL
		VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV
пания		DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPS
GALLANDA AND AND AND AND AND AND AND AND AND		HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV
TO STATE OF THE ST		STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
THE PROPERTY OF THE PROPERTY O		TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR
		NRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW
		MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFK
		QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW
SEQ ID NO: 23	ADN VH	ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
		ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAG
		CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC
		AAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC
		TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA
		AGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGG
		GGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACA
		GCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCT
		CAGGTCCAGCTGCAGCTCTGGGTCTGAGCT

		CAGGTCCAGCTGCAGCACTCTCCCTCTCACCT
		CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCT GGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCT
		GCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACA
		AGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGG
		TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA
		AAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC
		CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC
		ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAG
		ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC
		AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCA
		CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCT
		GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC
		CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA
		CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTACTTCCCCGAA
		GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT
		ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT
		GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA
		AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA
		GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC
		AAATATGGTCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCA
		CCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG
		TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC
		TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT
		GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT
		TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT
		AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT
		CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC
		CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG
		AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC
		CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
		AAAGGGCAGCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC
		CCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA
		ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC
		TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
		GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG
		ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
		TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG
		AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG
		CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
CEO ID NO. 24	ADNIIO	CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA
SEQ ID NO: 31	ADN HC	A
BAP049-chi LC	1.0004	LOODON DOONOWELT
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
TO THE STATE OF TH		

ментикан катары катарын катары	HANNAHANAN KAN	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGN
		OKNFLTWYOOKPGOPPKLLIFWASTRESGVPDR
		FTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPC
SEQ ID NO: 24	VL	TFGQGTKVEIK
SEQ ID NO. 24	V L	
		GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAGGTCACTATGAG
		CTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG
		GAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGC
		AGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCT
		TCTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT
		GATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAGA
		TTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGA
		AGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTA
		TAGTTATCCGTGCACGTTCGGCCAAGGGACCA
SEQ ID NO: 25	ADN VL	AGGTGGAAATCAAA
		DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGN
		QKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPDR
		FTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPC
		TFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
		VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
		EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
SEQ ID NO: 26	LC	GLSSPVTKSFNRGEC
		GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG
		ACTGTGACAGCAGGAGAAGGTCACTATGAG
		CTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG
		GAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGC
		AGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCT
		TCTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT
		GATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAGA
		TTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGA
		AGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTA
		TAGTTATCCGTGCACGTTCGGCCAAGGGACCA
		AGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCA TCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGT
		TGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC
		TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGCCAAAGTAC
		AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
		AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAG
		CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCT
		GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA
		AAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
		CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG
		GGGAGAGTGT
SEQ ID NO: 27	ADN LC	
BAP049-chi-Y HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
	15	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW
		MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW
SEQ ID NO: 18	VH	TTGTGAYWGQGTTVTVSS
	12	CAGGTCCAGCTGCAGCCTGGGTCTGAGCT
TO THE STATE OF TH		GGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCT
пинин		GCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACA AGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGG
пания по		TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA
TO THE STATE OF TH		AAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC
nazanina		CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC
п		ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAG
		ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC
SEQ ID NO: 19	ADN VH	AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
		QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW
		MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW
		TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR
		STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
NAME OF THE OWNER OWNER OF THE OWNER OWNER OF THE OWNER OWNE		HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV
		DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPS
1		VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV
THE STATE OF THE S		QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL
		TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG
TO THE PARTY OF TH		QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
пальний		DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR
		LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
SEQ ID NO: 20	HC	LSLGK

GGTGAGGCCTGAGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCT GCAAGGCGTTGGCTACACATTCACCACTTACT GGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACA AGGCCTTCAGTGGATTGAAATATTTATCCTGG TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAATATTTATCCTGG TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAATATTATCCTGC TACTGAGTGGTTCTAACTTCGACTGAGAAATATTATCCTCCACACACA			CAGGTCCAGCTGCAGCCTGGGTCTGAGCT
GCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACT GGATGCACTGGGTGAGGCCAGAGGCCTGGACA AGGCCTTGAGTGGATGAGAGAGAGCCTGGACA AGGCCTTGAGTGGATTAACTTCGATGAGAAGTTCAA AAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC CACCACAGCCTACATGCACCTGCCCAGCCTGAC ATCTGAGGACTCTCTCGCCAGCCTGAC ATCTGAGGACTCTCTGCGCTTATCTGGTACAC ATCTGAGGACTCTCTGCGCTTACATGTACAGA ATTGGACTACTGGGACCTGGACGCTGAC ATCTGAGGACCTCCGCCAGCCTGAC ATCTGAGGACCTCCGCAGAGCACACCCCC AGGGCACCACCGTGACCGTTATTGGGCCC AGGGCACCACCGTGACCGTTCCCCCCTTCCAC CCAAGGCCCATCCGTGTCCCCCCTTCCAC CCAAGGCCCCATCCGTCTCCCCCCTCCGCCCCC CTGGGCTGCCTGGCACCTTCCCCCGCCCCCC CTGGGCTGCCTGGCACCTTCCCCGAAC CCGTGACCGTGCACCTTCCCCGAACCTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGCCCCTCCAGCAGCTTCCCCGCCCCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCCCACCGTGCCCC ACACACCACCTCCAGCACTTCCCCCACCACCTCCCACCAC GCAACACCAAGGTGGACACAGAGAGACTCCACCCAC GCAACACCAAGGTGGACACAGAGAGTCCCAACCTCCACCCAC			
GGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACA AGGCCTTCAGTGGAATTATATCCTGG TACTGGTGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA AAACAGGACCTCACTGACTGAGAAGAGTTCAA AAACAGGACCTCACTGACTGAGACACATCCTC CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC ATCTGAGGACTCTGGCGGTCTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACTGGCAGCTGAC ATGGACTACTGGGACCTGGCAGCCTGAC ATGGACTACTGGGACCTGGCAGCGCCC AGGGCACCACCGTGACCCTCCGCTTCCAC CCAAGGGCCCATCCGTTCCCCCTGGCCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACACCCCCC CCTGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCTCCAGCAGCCCC CTGGCTGCCTGGAAGCACTCTCCCGAA CCGGTGACGGTGCTCCAGCAACCTTCCCGGAA CCGGTGACGGTGCTCCAGCAACCTTCCCGGACTGCCT ACAGTCCTCAGGACACCTTCCAGCAGCGCC GGACCAGCGGCTGCACACCTTCCCGGCTGCCT ACAGTCCTCAGCAAGCTCAAGCACAGCAG AGACCTACACCTGCAACCATCAGCTGCACCAG AGACCTACACCTGCAACCAGCAGCACACCAC CCTGAGTTCCTGGGCACAC CCTGAGTTCCTGGGGAACACACTCATCATGCTC TCCCCGGACCCCTCAGGAGACACCTCAGTCTCCCG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCTGGAGGTACAGTGACGCACC GGACGAGACCCCGAGAGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCTGGAGAGACCCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGCACAGGAGGAGAGACCCCCAGG AGACCCAGGAACACCCCGAGGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGCTGACAGGGTACAT AATGCCAAGACACAAGCCCCGAGGGTCCAGT TCAACTGGTACCTGGCTGGACAGGGAGAGCACCCCCAAGG AGTACAAGCCACGAGAACACCCCCAAGGG AGTACAAGTCCAGGAAAACCACTCCCAAAGGC CCTGCCCCCAACACCAGGAGACACCCCCAAGGA ACCAAGCACCCCGGAGAGACACCCCCAAGGA ACCAAGGCACCCCGAGAGACACCACCAAGA ACCAAGGCACCCCGAGAGACACCACAACAC CCTGCCCCCAACCCCGAGAGACACCACAGAA ACCAAGGCCAGCCCCGAGAGACACCACAGAA ACCAAGGCACCCCGAGAGACACCACAGAACACCACACCCCCC			
AGGCCTTGAGTGGAATTGAGAAGTTCAA AAACAGGACCTCACTGACTGACTGAGAAGTTCAA AAACAGGACCTCACTGACTGACTGACAGACACTTCCTC CACCACAGCCTACATGCACCTGCCCAGCCTGAC ATCTGAGGACTCTGCGGGTCTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGGACCGTGCCTTACTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTTCCCCCCTTCCA CCACAGGCCCATCCGTCTCCCCCTTCCA CCACAGGCCCATCCGTCTCCCCCTTCCA CCACAGGCCCATCCGTCTCCCCCTTCCA CCACAGGCCCATCCGTCTCCCCCTTGCCCCCC GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACACCCCC CTGGGCTGCCTGGTCACAGACTCCCCGAAA CCCGGTGACGGTGTCCTGAGACTCACGCCCCC TGACCACCGCGTGCACCCTTCCCCGCTGTCCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCCTAAACCCAAGCCGCC GGTGACCGTGCACCCTTCCCCGACACCTTGCGCGCCCC ACACACCACCTCCAACCTTAGACTCAAGACCCAA AGACCTACAACCTGCAACCTTAGACTCACAGCCCA GCACACACCAACGTGACACATACAAGCCCA GCACACCCAACACCTACAACCTACAAGACCATCTCCCG AAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCACTACTACT TCCCCGGACCCCTGAGACCACACCTCAGACT TCCCCGGACCCCTGAGACCACACCCGAGGTGCAT AATGGTCACCGTGGTCAGTGCCACCAGGTTCCTCC CCGCCCCATGCCCCAGGACACTCTCATGATC TCCCCGGACCCCTGAGACCACACCCCGAGGTCCAG TCCACCAGGACCACTGCACGCACCCCGAGGTCCAC CCTGCCCCCATGCCCACAGGTGCACACGCCCCACCCCCCCC			
TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAGTTCAA AAAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC CACCACAGCCTACATGCACTCTGCCACCTGAC ATCTGAGGACTCTGCGGTCACTTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACCGTGACCTTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACCGTGACCTTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACCGTGTCCTCCGCTTCCA CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCC GCCCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCC CTGGGCTGCCTCGGTCAAGAGCACAGCCGCCC CTGGGCTGCCTGGAACCTCCCGAAACCTCCCGAA CCGGTGACGGTGCGTCAAGGACACATCCCCGAA CCGGTGACCGGTGCACCTTCCCGGCTGTCCT ACAGTCCTCAGGACCTCTCCCGACCTTCCCGAA CCGGTGACCGGTGCACCTTCCCGGCTGTCCT ACAGTCCTCAGGACCTTACTCCCCTCAGCACCCT GACCACACCAACCTTACGCCACCCTTGGGCACCA GCAACACCAAGGTGCACACCTTCCCGACCTTGGGCACCA GCAACACCAAGGTGGACAACGAACTTCAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAACACTCCCAACCACA CCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCCGAACCCCTGAGGTCCACGTCCCACC TCCAACAGCACAGGACACCTCCAAGTCCTACAC CCTGAACTCCTGAGGTCCACGTCCCACC CCTGCCCCCAAAACCCAAGACACCCCAACGGTCCACAC CCTGCACCACGGACCCCTGAGGTCCACCTCCACC CCTCCCCCCAACACCCAAGGACACCCCCAACGACAC CCTCCACCACGACACCCCACGAGGACACCCCCCACAC CCTCCCCCCACCACGACACCCCACGGAGCACACC CCTCCCCCCCACCACGACACCCCTCCCACCACAC CCTCCCCCCCACCACGACACCCCCACGCAAACCCACACCCCCC			
AAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC CACCACAGCCTACATGCACCTGAC ATCTGAGGACTTCTGCCCAGCCTGAC ATCTGAGGACTCTGCCGCCTGAC ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACCTGACGTTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACCTGACCGTTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTTTCCCCCTTGCAC CCAAGGGCCCATCCGTTCCCCCTTGCACCCTTCCA CCAAGGGCCCATCCGTTCCCCCTGGCGCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACACGCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGCACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCCCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGCCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCCCACAGCGT GGTGACCCTGCACACCTTCACCAGCAGCT GGTGACCCTGCACACCTTCAGCAGCGT GGTGACCCTGCCCACCAGCAACAGAGATCACAAGCCCA AGCACACCAAGGTGGACAACAAGAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAACAAGACTCACATGATC TCCCCGAAAACCCAAGGACACTCCAATGCT TCCCCCGAAACCCAAGGAACACTCCAATGCT TCCCCGAAAACCCAAGGACACTCCAATGCT TCCCCGGACCCCTGAGCACACCTCCAATGCT TCAACTGGTACCTGGGAAGACACTCCCAATGCT TCAACTGGTACGTGGTGGTGAACACGAGTT CAACTAGGCAAAGCCAAGGAACACTCCCAACGATT AATGCCAAAGACCAAGAGACACTCCCAACGATT CAACAGACACAGTACCATGCTGCTGACCGTT CCAACAGACAAAGCCCAGGGTGCCACA CCTCCCCCCACCAGGACACACACAGGTTCCACC CCTCCCTCCATCCCACGAGACACACACAAGCCC AAAGGGCAAGCCCCCGAGGACACCCCCCCC			
CACCACAGCCTACATGCACCTGGCCAGCCTGAC ATCTGAGGACTCTTGCGGTCTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAC			
ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCA CCAAGGGCCCATCCGTGTCCCCCTTGGCGCCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCCCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCACACCTTCCCGACAGCGT GACCAACGGCGTGCACACCTTCCCCGACGCTG GGTCACCGGCTGTCACACCTTCCCCCAGCAGCT GGTCACCGGTCCTCAGCAGCTTCCCTCAGCAGCT GGTCACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCA AGACCTACACCTGCAACAGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCCATGCCCACCAC CCTGAGTTCCTGGGGACACAC CCTGAGTTCCTGGGGACACACACTCTCATCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATCTCTG TCACCTGGGACCCCTGAGGTCACGTGGTGGT GGACCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT GGACCTGAGACCCCTGAGGTCCCAGCT TCAACTGGTACCGTGGGTGGGTGGCTGACGGCTCCAGT TCAACTGGTACCGTGGTCAGCGTCCCACC CGTCCTGCACCAGAGACACCCCCACAGGCCCCCCAC CGTCCTGCACCAGGACGCTCCCCCCCCCC			
ATGGACTACTGGGACGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCA CCAAGGGCCCATCCGTGTCCTCCGCTTCCA CCAAGGGCCCCTCCGAGGAGCACACCCGCC CCTGGGCTGCCTGGCAGAGCCACCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACCGTGCCTTCCGAAGCTACTCCCGAA CCGGTGCCTCCAGGACTCCTCCGACAGCTCCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGCCACGA AGACCTACACCTGCACGAGCTTGGGCACGA AGACCTACACCTGCAACGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCCATGCCCACCAGCAG CCTGAGTTCCTGGGGGACAGA CCTGAGTTCCTGGGGGACACAC CCTGAGTTCCTGGGGGACACAC CCTGAGTTCCTGGGGGACACAC CCTGAGTTCCTGGGGGACACACTCTCATGATC TCCCCGAACCCCTGAGGTCACGTGCCTGGTGGTGGT GGACCGTGAGCCCCTGAGGTCACGTGCTGGTGGTGGT TCAACTGGTACCCTAGAGACACTCTCATGAT TCAACTGGTACCCTAGGACACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACCCTAGGACACGCCCGAGGTCCAGT CCAACACCACGTGCCTGGTGGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCCCGAGGTGCAAGG AGTACAAGACCACGTGCCTGGTCCACC CCTCCTCCATCCAACACAAAGGCCTC CCGTCCTCCATCCAAGAAACCACACAAAGGCCTC CCGTCCTCCATCCAAGAAACCACACAAGAC ACCAGCCCCCAGGAGGAAAACCATCTCCAAAAGC AAAGGGCAGCCCCCAAGAGACACACACAGG ACCAGCCCCCAACCCCAAGGAGAACCACACAGG ACCAGCCCCCATCCCAAGGAAACCACTACCAAGA ACCAGGTCAACCTCCCAAGGAAACCAACAAGAC TTCTACCCCCAGCGAACCCCCAGGGTGACAGGA ACCAGCCCCCCATCCCCAGGAGACCAACTACCAAG ACCAGCCCCCCGTGCTGACTGGACGGCAAGA ACCAGGCCCCCCGGGGAAACCAACTACCAAG ACCAGCCCCCCGTGCTGGACTGCACCCCCCCCCC			
AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCA CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCT GCTCCAGGAGCACACCTCCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCAGCAGCTTGGGCACGA AGACCTACACCTGCAACCTAGCAGCAGCAG AGACCTACACCTGCAACCTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCATGCCCAGCAGCACA CCTGAGTTCCTGGGGGACCATCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCCGGACCCCTGAGGACACCTCCAGTGCTGAGAC GGACGTGAGCCCGTGGAGAGCCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACCTGGATGGCAGGTGCAGT TCAACTGGTACCTGGAGAGACCCCGAGGTCCAGT CAACAGCACGAAGACCCCGAGGAGCACCTCCAC CGTCCTGCACCAGGACACACACACGCCAGC AGACACAGAAGACCACCAGGAGTCCCCAC CCTCCTCCACCAGGACTCCCACCCCCCCCCC			
CCCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAGGAGCACAGCCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAGGAGCACAGCCCGCC CTGGGCTGCCTGGTTCATGGAACTCCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGCCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTCCAGCAGCTTGCGGCACCAC GGTGACCGTCCACCGAGCTTGGGCACCA AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAACACTACACAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAACACACACCCAGCA CCTGAGTTCCTCGGGGAGCACACACACCAGCA CCTGAGTTCCTCGGGGGACCATCAGTCTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCCATGATC TCCCCGAAAACCCAAGGACACTCCATGATC TCCCCGAAAACCCAGGACACCCCGGGGGTGCAGT TCAACTGGTACCTGGACTGCACCGTGGTGGT TCAACTGGTACGTGGACGGTCCAGCT CAACAGCACAGTACCGTGGGTGGACGGACAGT CAACAGCACGTACCGTGGTGGTCAGCGTCCCAC CGTCCTGCACCCAGGAAGACCCCCAAGG AGTACAAGTGCAAGACACACACAGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGAACACCACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGACCACAGGTGTACAC CCTCCCCCCATCCAGGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCCATCCAGGAGAAAACCATCTCCAAAGCC TACCCCCAGCACCTCCACGCGTGGATGACGC TTCTACCCCCAGGACACTCCCGTGGAAGGC TTCTACCCCCAGCACACTCCCGTGGAAGGC TTCTACCCCCAGCACACTCCCGTGGAAGGC TTCTACCCCCAGCACACTCCCGTGGAAGGC TTCTACCCCCAGCACACTCCCGTGGAACAGA ACCAGGTCACCCTGGACACACACACACAAG ACCACGCTCCCCTTGGACACACACACACACACACACACAC			
GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACCACCTCCCGAA CCGGTGACGGTGCTGGTCAAGGACCACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCCTACACCCTTCCCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCGTT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA AGACCTCACACGTAGATCACCAGCAGCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGACCCATCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCAGTCCTCCTGG GGACGTTCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACCGTGGGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTTGGTACGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGAACACACAGCCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGAACACACACACGCCTCCCAC CGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCACACGCTGCTCAC CCTGCCCCCCATCCCAGCAGGAGACACACTCCCCAAGAC ACCAGGTCAGCCTGCCTGCTGAACGGC TTCTACCCCCACCAGCACCCCGTGGAGTGCAAGA ACCAGGTCAGCCTGCCTGCTCTCAC CCTGCCCCCCATCCCCAGGAGAACACTACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGCCTGGCTGAAAGGC TTCTACCCCCACCAGCACCCCGTGGAGTGGA			
CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGCCTGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTTCCCGGCTGTCCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCGT GGTGACCTCAGCACCTTCCAGCAGCGT GGTGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAACGTAGATCACAAGCCCA CCTGAGTTCCTCGGGGGACACGTAGATCCTCCTGC CAAATATGGTCCCCCATGCCCCACCGTGCCCAGCA CCTGAGTTCCTCGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCCAGT TCAACTGGTACCTGGCAGAGACACCCCAGGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGAGGTGCAAT AATGCCAAAGACCAAAGCCCCGAGGTCCAGT CAACAGCACCTACCGTGGTGGAGGAGCAGTT CAACAGCACCTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAAGAACACACTCCCAAAAGGCCTC CCGTCCTCCATCGAGAAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAAAAACCACTCCCAAAGAC ACCAGGTCACCCTGGCTCAACGAGC TTCTTACCCCAGCAGACCACACGTGTACAC CCTGCCCCCCATCCCAGGAGAAACCACTCCCAAGGA ACCAGGTCAGCCTGGACTAAGGC TTCTTACCCCAGCGACAACCCTCCCGACGAAGAACACTACCAAG ACCACGCCTCCCCGTGCTACAAGG ACCACGCCTCCCGTGCTAAAGGC TTCTTCCCTCCACGAGAAACCAACTACCAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTACAGG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTAAGGA ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTACAGG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTAAGGA ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTACAGAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTACAGGAAACAACTACCAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTACAGGAAACAACTACCAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTACAGGAAACAACTACCAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTACAGGAAACAACTACCAAG ACCACGCCTCCCTGTGCTGGACTACAGGAACAACTACCAAG ACCACGCCTCCCTGTGCTGGACTACAGGAAACAACTACCAAG ACCACGCCTCCCTGTGCTGGACTACACGCCTCC TTCTTCCTCTACACACAGAGAACAACTACCAAGAAACAACTACCAAGAACACTACCAAGAACACTACCAAGAACACTACCAGAGAACAACTACCAGAGAACACTACCAGAGAACACTACCAGAGAACACTACCAGAGAACACTACCAGAGACACTACCAGAGACACTACCAGACACTACCAGACACTACCAGACACTACCAGACACTACCAGACACCAGACACTACCAGACACTACCAGACA			
CCGGTGACGGTGTCGTGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA AGACCTACACCTGCACACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCCATGCGCACGTGCCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGACCATCAGTCTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCAGTCTTCCTG TTCCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGAACCACTCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT GGACCGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACCGTGGATGGGCAGGAGGAGCAGTT CAACAGGCACGTACCGTGGAGTGGA			
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT ACAGTCCTCAGGACTCTTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCCATGCCCACGCTGCCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGACAATCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGTCACTCTCATGATC TCCCCGAACCCCTGAGCTCCCAGTT GGACCCCTGAGGTCACGTGGTCAGTT TCAACTGGTACCTGGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGAGGGAGACACTCTCATGATC TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTCCAGT TCAACTGGTACCGTGGTTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGCACGTACCGTGGTCAACAAAGGCCTC CCGTCCTCCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGAGAAACCATCCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGACACACAGGTTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGAGACACACAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGGCTGAACGGAAG ACCAGGTCAGCCTGACCTGGCTGAACGAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGGCTGAACGAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGGCTGAACGAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGGCTGAACGAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGGCTGGAAGGC TTCTACCCCCAGGAGAACAACTACAAGA ACCAGGTCAGCCTGGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCCTCTACAGAGAACCATCCCAACGGCTCCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCAAACCATCCCAAGGAAGAACACTACAAGA ACCAGGCTCCCCGTGGCTGAACCGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGGCAAACCATCCCAAGGAACACATCACAAGAACACACCCCCCGTGGCTGGACTCCCCCCTTCCTT			
ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGGACCATCAGTCTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCCAGTGTGTGTGT GGACCTCGAGCCCGTGGCCAGT TCAACTGGTACCGTGGGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACACCGTGGGTGGAGGTCCAGT CAACAGGACACGTACCGTGGGTGAGGGTGCAT AATGCCAAAGCCAGGAAGACCCCGAGGAGAGACACTCTCAC CGTCCTGCACCAGGACACCGTGGGTAGCGGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAACGGTGTGTCAACAGCGCAAGG AGTACAAGTGCAACGGTGTCCTCAACAAAGGCCTC CCCTCCCTCCATCCAGGAAGAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGAGACCACAGGTGACACA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCAGCACACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACACTCCCGGGAGACCACAAG ACCAGGTCAGCCTGGCCTG			
GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACCATCAGTCTTCCTG TTCCCCGAACCCCTGAGGTCACGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGAGCACCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGAGGTCACGTGCAGTCAT AATGCCAAGACAAAGCCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGGCAGGAACAAAGCCGCGGGGAGGAGCAGTT CAACAGGACACGTACCGTGTGACCGGCAAGG AGTACAAGTGCAACGAGAACCACCACAGGCCTC CCGTCCTCCATCGAAGAACCACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGAGACCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGAGACCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGAGAACCACAAGAA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCCCGAGAGACACACTACAAG ACCACGCCTCCCCGTGCAGCGCTCC TTCTTCCTCACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG ACCACGCCTCCCCGTGCTGGACTCCCACGGCTCC TTCTTCCTCACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGCTTCTCATG			
AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCCATGCCCACCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGACCCCTGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTCCAGT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACAGCGCAAGG AGTACAAGTGCAACGAGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAAAACCATCTCCAAAGGC TTCTACCCCAGGAGACTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCTGGTCAAAGGC TTCTCCCCCAGCGAGACCACACTTCCCAAGG ACCACGCTCCCGTGGACTCCCACGAGGAGAACACTACAAG ACCACGCTCCCGTGGTCAACACGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCAACACTTCCCACCAGG ACCACGCTCCCGTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCAACCCTGGACAAGA ACCACGCTTCCCTTCC			
GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCCATGCCCACCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGACCCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAACGAGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAGAAACCAATCACAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCAGAACCCGTGGAGTGGA			
AAATATGGTCCCCATGCCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGACACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGAGGTCACGT AATGCCAAGACAAAGCCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGGGTGGTCACC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGACTGCCTGAACAGACGCCTC CCGTCCTCCATCCAGAAAACCATCTCCAAAGGCCTC CCGTCCTCCATCCAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGAGACAACCATCTCCAACAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGGCTGAACGGCAGAG ACCAGGTCAGCCTGACAGAGACCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCCATCCCAGGAGAGCCACAGGTGTACAC TTCTACCCCAGCGACATCGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCCCGAGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCAACGAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTACCGCCTCC TTCTTCCTCTCACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGAGAAACAATGTCTTCTCATG			
CCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTCCAGT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGAGCACACAGGTACACC CCTGCCCCCATCCCAGGAGAGAGAACACATCACAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGGCTGGACCAAGG TTCTACCCCAGCAGACTCCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCTGGACTACAG ACCACGCCTCCCGTGCACGCGCACACTCCCAAGG ACCACGCCTCCCGTGCACGCTCCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGCGAACACCTCCCATCCCA			
TTCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGACACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGTCAGCGTCCACC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAACGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAACGACACACACCCCCCCCCC			
TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGGCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAACAACAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGGCTGAACGAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCTGGACAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACACTCCCAGGAGGAGAACAACTACAAG ACCACGCTCCCCGTGGAGACCACGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTACCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGACAACTACAAG			
TCAACTGGTACGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGGACACAAGGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGGCTGAACAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGGTCAAACGA ACCACGCCTCCCGTGGACTCCCAGGCTCC TTCTTCCTCTACAGGAGGAGACTACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGCGAACATCCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGGGAATGTCTTCTCATG			
AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGAGACCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGAGAGAAACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCAGCACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGAGACAACTGCCAG			GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT
CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCAGAGAACAACTACAAG GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCCAGGAGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGACAACTTCCTCATG			TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT
CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGGCTGAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGAACAACTTCTCTCATG			AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT
AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCCATCCCAGGAGAGAGAGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAGG AGCAGGTGGCAGGCAGACAACTTCTCTCATG			CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC
CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGAGAGAGACAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGAGAACAACTTCTCTCATG			CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG
AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGAGAGAGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGAGAGAACAACTTCTCCATG			AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC
CCTGCCCCATCCCAGGAGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGAGGAATGTCTTCTCATG			CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGAATGTCTTCTCATG			AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC
TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG			CCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA
GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGAATGTCTTCTCATG			ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC
ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGAATGTCTTCTCATG			TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG			GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG
AGCAGGTGGCAGGAGGGAATGTCTTCTCATG			ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
			TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAACCACTA			AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG
- CICCOTOATOCATOACOCTCTOCACCACCACTA			CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA			CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA
SEQ ID NO: 21 ADN HC A	SEQ ID NO: 21	ADN HC	A
QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW			QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW
MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFK			MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFK
NRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW			NRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW
SEQ ID NO: 22 VH TTGTGAYWGQGTTVTVSS	SEQ ID NO: 22	VH	TTGTGAYWGQGTTVTVSS

		CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCT
		GGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCT
		GCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACA
		AGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGG
		TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA
		AAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC
		CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC
		ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAG
		ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC
SEQ ID NO: 23	ADN VH	AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
		QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW
на н		MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFK
AND THE PROPERTY OF THE PROPER		NRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW
		TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR
1		STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HALLES AND		HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV
The state of the s		DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPS
		VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV
		QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG
THE PROPERTY OF THE PROPERTY O		QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
TABLE TO THE TABLE		DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR
		LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
SEQ ID NO: 30	HC	LSLGK

aanaalaanaanaalaanaanaanaanaanaanaanaana		CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCT
		GGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCT
		GCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGTGAGGCCAGAGGCCTGGACA
		AGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGG
		TACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA
		AAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC
		CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC
		ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAG
		ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC
		AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCA
		CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCT
		GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC
		CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA
		CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
		GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT
		ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT
		GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA
		AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA
		GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC
		AAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCA
		CCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG
		TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC
		TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT
		GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT
		TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT
		AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT
		CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC
		CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG
		AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC
		CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
		AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC
		CCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA
		ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC
		TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
		GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG
		ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
		TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG
		AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
		CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA
SEQ ID NO: 31	ADN HC	A
BAP049-chi-Y 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

sunanananananananananananananananananana		DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGN
		QKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPDR
		FTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPY
SEQ ID NO: 34	VL	TFGQGTKVEIK
		GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG
		ACTGTGACAGCAGGAGAGAGGTCACTATGAG
		CTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG
		GAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGC
		AGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCT
		TCTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT
		GATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAGA
		TTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGA
		AGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTA
		TAGTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAA
SEQ ID NO: 35	ADN VL	GGTGGAAATCAAA
		DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGN
		QKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPDR
		FTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPY
		TFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
		VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
		EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
SEQ ID NO: 36	LC	GLSSPVTKSFNRGEC
		GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG
		ACTGTGACAGCAGGAGAAGGTCACTATGAG
		CTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG
		GAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGC
		AGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCT
		TCTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT
		GATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAGA TTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGA
		AGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTA
		TAGTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAA
		GGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT
		CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT
		GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT
		GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA
		GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA
		ACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC
		AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCT
		GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA
		AAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
		CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG
SEQ ID NO: 37	ADN LC	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

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
SEQ ID NO: 38	VH	TGTGAYWGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGCAGTCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA
		GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC
		GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCCTGA
		GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA
		AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG
SEQ ID NO: 39	ADN VH	CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS
		TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
		TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD
		HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
		FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
		NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
		LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
		PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
		AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
		VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
SEQ ID NO: 40	HC	LGK

$\frac{1}{2}$		GAAGTGCAGCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA
		GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC
		GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA
		GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA
		AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG
		CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTC
		CACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCC
		CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCG
		CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG
		AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
		CTGACCAGCGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTC
		CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC
		GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC
		GAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC
		CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG
		TCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCA
		GCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTC
		CTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG
		ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT
		GGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC
		CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT
		GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG
		CAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
		CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG
		CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG
		GCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCA
		AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT
		GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC
		AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGA
		GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
		TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
		GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTG
		GACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT
		TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA
	.	ACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
SEQ ID NO: 41	ADN HC	TGGGTAAA
BAP049-hum01 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
<u> </u>		
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

	anna 2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
		I
050 15 110 40		SGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIK
SEQ ID NO: 42	VL	
		GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG
		TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA
		GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATC
		AAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAAT
		TCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATG
		ATTTTGCAACTTATTACTGTCAGAATGATTATAG
		TTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGG
SEQ ID NO: 43	ADN VL	TGGAAATCAAA
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQNDYSYPYTFG
		QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
		LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
		DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SEQ ID NO: 44	LC	SSPVTKSFNRGEC
		GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG
		TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA
		GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATC
		AAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAAT
		TCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATG
		ATTTTGCAACTTATTACTGTCAGAATGATTATAG
		TTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGG
		TGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT
		GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
THE		AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTTGTGCCCTGCTG
		AATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAG
THE PROPERTY OF THE PROPERTY O		TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
		CTCCCAGGAGGTGTCACGAGGAGGACAGGA
		AGGACAGCACACAGACAGACAGAAAGAGAA
THIRD		ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT
	5 6 8 8 8	
SEO ID NO: 45	ADNIIC	GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG
SEQ ID NO: 45	ADN LC	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
	1100111	

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
SEQ ID NO: 38	VH	TGTGAYWGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGCAGTCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA
		GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC
		GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA
		AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG
SEQ ID NO: 39	ADN VH	CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
		TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS
		TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
		TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD
		HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
		FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
		NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
		LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
		PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
		AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
		VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
SEQ ID NO: 40	HC	LGK

ультання применя манентання применя применя применя применя по применя примена применя примен		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA
		GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC
		GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA
		GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA
		AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG
		CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTC
		CACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCC
		CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCG
		CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG
		AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
		CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC
		CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC
		GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC
		GAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC
		CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG
		TCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCA
		GCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTC
		CTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG
		ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT
		GGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC
		CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT
		GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
		CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG
		CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG
		GCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCA
		AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT
		GTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGA
		CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC
		AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGA
		GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
		TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
		GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTG
		GACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT
		TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA
		ACCACTACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
SEQ ID NO: 41	ADN HC	TGGGTAAA
BAP049-hum02 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

	• •	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQ
		KNFLTWYOOKPGOAPRLLIYWASTRESGIPPRFS
		GSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYSYPYTF
SEQ ID NO: 46	VL	GQGTKVEIK
SEQ ID NO. 40	V L	
		GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA
		GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACC
		TCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATT
		TTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGG
		ATGCTGCATATTACTTCTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
SEQ ID NO: 47	ADN VL	GTGGAAATCAAA
		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQ
		KNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPPRFS
		GSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYSYPYTF
		GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
		CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
		DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SEQ ID NO: 48	LC	SSPVTKSFNRGEC
		GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG
		TCTGCATCTGTAGGAGAGAGTGACACTCACT
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACC
		TCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATT
		TTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGG
		ATGCTGCATATTACTTCTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
		GTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC
		TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
		AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
		AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG
		TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
		CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
		AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
		ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA
		AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT
		GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG
SEQ ID NO: 49	ADN LC	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
***************************************	13	

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR
		FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT
SEQ ID NO: 50	VH	GTGAYWGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGAGTCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
THE STATE OF THE S		GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGA
		GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
THE STATE OF THE S		AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG
		AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA
1000		GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG
		ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC
SEQ ID NO: 51	ADN VH	AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR
		FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT
		GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST
		SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
		FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH
		KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
		FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
TANDANIAN TO THE TANDANIAN THE TANDANIAN TO THE TANDANIAN THE TANDANIAN TO THE TANDANIAN		WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
THE PROPERTY OF THE PROPERTY O		HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP
		REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
Therefore		VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
		DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL
SEQ ID NO: 52	HC	GK

наминанаминаминаминаминаминаминаминамина		GAAGTGCAGCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGA
		GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG
		AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA
		GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG
		ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC
		AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCA
		CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCCT
		GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC
		CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA
		CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
		GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT
		ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT
		GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA
		AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA
		GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC
		AAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG
		TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC
		TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT
		GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT
		TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT
		AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT
		CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC
		CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG
		AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC
		CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
		AAAGGGCAGCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC
		CCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA
		ACCAGGTCAGCCTGACCTGGTCAAAGGC
		TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
		GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG
		ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
		TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG
		AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG
		CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
		CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA
SEQ ID NO: 53	ADN HC	A
BAP049-hum03 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

90000000000000000000000000000000000000		DIAMTOSOSSISASVEDDVITTOVSSOSILDSCANO
		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQ
		KNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPPRFS GSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYSYPYTF
SEO ID NO. 46	VL	GOGTKVEIK
SEQ ID NO: 46	VL	
		GACATCCAGATGACCAGACACACACACACACACACACACA
		TCTGCATCTGTAGGAGACAGGTCACCATCACT
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTTGAGGTCAGGAGGA
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA
		GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACC TCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATT
		TTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGG
		ATGCTGCATATTACTTCTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
SEQ ID NO: 47	ADN VL	GTGGAAATCAAA
	ADIN VE	
The state of the s		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQ
		KNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPPRFS
		GSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYSYPYTF
		GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
		CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
		DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SEQ ID NO: 48	LC	SSPVTKSFNRGEC
		GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG
		TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA
		GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACC
		TCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATT
		TTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGG
		ATGCTGCATATTACTTCTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
		GTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC
		TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
		AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
		AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG
		TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
		CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
		ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA
		AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT
		GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG
SEQ ID NO: 49	ADN LC	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

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT GTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	ADN VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCCATCGAGA GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACCGGGAGCTTATTGGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GK
SEQ ID NO: 53	ADN HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGA GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTCTCCCCCTTCCA CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCCACACCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCCAA

завинания выполнина на принципальной выполний выполний выполний выполний выполний выполний выполний выполний в 	W-2	CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
		GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT
		ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT
		GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA
		AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA
		GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC
		AAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCA
		CCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG
		TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC
		TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT
		GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT
		TCAACTGGTACGTGGATGCGTGCAT
		AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT
		CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC
		CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG
		AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC
		CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
		AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC
		CCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA
		ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC
		TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
		GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG
		ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG
		AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG
		CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
		CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA
		A
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
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
THE PROPERTY OF THE PROPERTY O		NFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSG
THE STATE OF THE S		SGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFG
SEQ ID NO: 54	VL	QGTKVEIK

		GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG
		TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCA
		GAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATC
		AAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATT
		TTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG
		ATATTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
SEQ ID NO: 55	ADN VL	GTGGAAATCAAA
Trade		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSG
the state of the s		SGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFG
		QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
		LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
		DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SEQ ID NO: 56	LC	SSPVTKSFNRGEC
NAME AND ADDRESS OF THE PARTY O		GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG
		TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC
THE STATE OF THE S		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCA
		GAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGGTCCCATC
MANAGEMENT AND		AAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATT TTACTTTCACCATCAGCAGCCTGAAG
A CONTRACTOR OF THE CONTRACTOR		ATATTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
ALTERNATION AND ADDRESS OF THE PROPERTY OF THE		GTTATCCGTACACATTACTGTCAGAATGATTATA
		GTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC
		TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
		AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
NAME OF THE PARTY		AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG
		TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
		CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
		AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
		ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA
-		AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT
		GAGCTCGCCCGTCACAAGAGCTTCAACAGGG
SEQ ID NO: 57	ADN LC	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	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
OLQ ID NO. 3 (CHUIIIA)	IIODUS	VVIIGIGAI

янын оны оны оны оны оны оны оны оны оны	2	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
SEQ ID NO: 38	VH	TGTGAYWGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA
		GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC
		GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA
		GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA
		AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG
SEQ ID NO: 39	ADN VH	CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
		TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS
		TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
		TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD
		HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
		FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
		NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
		LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
		PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
		AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
		VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
SEQ ID NO: 40	HC	LGK
		GAAGTGCAGCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA
		GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT
SEQ ID NO: 41	ADN HC	ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG

		•
		SGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFG
		NFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSG
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
BAP049-hum05 LC		
		TGGGTAAA
		ACCACTACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
		TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA
		GACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT
		GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTG
		TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
		GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
		AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGA
		CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC
		GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGA
		AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT
		GCCTCCCGTCCCATCGAGAAAACCATCTCCA
		CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG
		CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG
		CAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
		CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG
		GGTGGACGTGAGCCAGGAGGCCCGAGGTC
		ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGT
		CTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG
		GCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTC
		TCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCA
		CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG
		GAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC
		GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC
		CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC
		CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC
		AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
		CCCTGGGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG
		CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCG
		CACCAAGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCC
		CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTC
		AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG
		GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA
		CAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCACCCTCA

	TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC
	TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
	AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCA
	GAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTA
	TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATC
	AAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATT
	TTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG
	ATATTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
	GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
ADN VL	GTGGAAATCAAA
	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
	NFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSG
	SGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFG
	QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
	LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
	DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
LC	SSPVTKSFNRGEC
	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG
	TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC
	TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACGA
	AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCA GAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTA
	TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATC
	AAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATT
	TTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG
	ATATTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
	GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
	GTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC
	TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
	AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG
	TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
	CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
	AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
	ACGCTGAGCAAAGCAGAACACAA
	AGTCTACGCCTGAGAAAGACGCTTGAAGAGGCCT
ADNIO	GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG
ADN LC	GAGAGTGT
HCDR1	TYWMH
HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
HCDR3	WTTGTGAY
HCDR1	GYTFTTY
HCDR2	YPGTGG
ł	WTTGTGAY
	HCDR3

утимення потом на применення п Применення применення потом на при		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
SEQ ID NO: 38	VH	TGTGAYWGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGCGACAGGCCACTGGACAA
		GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC
		GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCCTGA
		GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA
		AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG
SEQ ID NO: 39	ADN VH	CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
		TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS
		TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
		TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD
		HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
		FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
		NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
THE STATE OF THE S		LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
		PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
		AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
		VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
SEQ ID NO: 40	HC	LGK

учимым полименти	<u> </u>	
		GAAGTGCAGCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA
		GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC
		GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA
		GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA
		AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG
		CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTC
		CACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCC
		CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCG
		CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG
		AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
		CTGACCAGCGGCGTGCACCACCTCACCAGCAGCA
		CTACAGTCCTCAGGACTCCACCACCAGCAGC
		GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC
		GAAGAACCTACAACCTACAACAACAACAACACACACAACAACACACACAACA
		CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGATTGAG
		TCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCA
		GCACCTGAGTTCCTGGGGGGGACCATCAGTCTTC
		CTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG
		ATCTCCCGGACCCTGAGGTCACGTGCGTG
		GGTGGACGTGAGCCAGGAGACCCCGAGGTC
		CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT
		GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
		CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG
		CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG
		GCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAACCATCTCCA
		AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT
		GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGA
		CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGGTC
		AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGA
		GTGGGAGACAATGGGCAGCAGCAACAAC
		TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
		GGCTCCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTG
		GACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT
		TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA
		ACCACTACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
SEQ ID NO: 41	ADN HC	TGGGTAAA
BAP049-hum06 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
	I	

навининанынанынанынанынанынанынанынанынанын	h4111111111111111111111111111111111111	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLDSGNQ
		KNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFS
		GSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTF
SEQ ID NO: 58	VL	GQGTKVEIK
		GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTG
		CCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCC
111111111111111111111111111111111111111		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
HINDER		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA
		GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC
		GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
SEQ ID NO: 59	ADN VL	GTGGAAATCAAA
		DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLDSGNQ
		KNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFS
		GSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTF
		GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
		CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
TOTAL PROPERTY OF THE PROPERTY		DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SEQ ID NO: 60	LC	SSPVTKSFNRGEC
		GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTG
		CCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCC
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA
		GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC
		GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
1		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
		GTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC
		TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
		AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG
		TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
		CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
THE PROPERTY OF THE PROPERTY O		AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
		ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA
1		AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT
	45416	GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG
SEQ ID NO: 61	ADN LC	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

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
SEQ ID NO: 38	VH	TGTGAYWGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA
		GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC
		GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA
		GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA
		AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG
SEQ ID NO: 39	ADN VH	CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
		TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS
		TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
		TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD
		HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
		FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
		LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
		PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
		AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
		VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
SEQ ID NO: 40	нс	LGK

упринимнопринимнопринимнопринимнопринимнопринимнопринимнопринимнопринимнопринимнопринимнопринимнопринимноприни	¥	
		GAAGTGCAGCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA
		GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC
		GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA
		GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA
		AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG
		CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTC
		CACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCC
		CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCG
		CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG
		AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
		CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC
		CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC
		GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC
		GAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC
		CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG
		TCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCA
		GCACCTGAGTTCCTGGGGGGGACCATCAGTCTTC
		CTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG
		ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT
		GGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC
		CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT
		GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG
		CAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG
		CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG
		GCCTCCCGTCCACGAGAAAACCATCTCCA
		AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT
		GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGA
		CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC
		AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGGGA
		GTGGGAGACATGGCGAGACAAC
		TACAAGACCACGCCTCCGTGCTGGACTCCGAC
		GGCTCCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTG
		GACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGAATGTCT
		TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA
		ACCACTACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
SEQ ID NO: 41	ADN HC	TGGGTAAA
BAP049-hum07 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
โละอาการการอาการอาการอาการอาการอาการอาการอ	ā	70

$= \frac{1}{2} \left\{ \begin{array}{c} \frac{1}{2} \left($		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
SEQ ID NO: 62	VL	QGTKVEIK
	.5	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG
нести		TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
dunnun		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCA
rannanan		GAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC
THE STATE OF THE S		GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
THE PROPERTY OF THE PROPERTY O		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
SEQ ID NO: 63	ADN VL	GTGGAAATCAAA
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSG
пання при		SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
		QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
		LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
THE STATE OF THE S		DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SEQ ID NO: 64	LC	SSPVTKSFNRGEC
		GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG
п		TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCA
полини		GAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
annual de la constanta de la c		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
том		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
пина		GTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC
		TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
NA CONTRACTOR OF THE CONTRACTO		AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
анания		AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG
and a second sec		TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
ними		CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
пинани		AGGACAGCACCTACAGCACCAGCACCCTG
THE STATE OF THE S		ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA
пин		AGTCTACGCCTGCGAAAAGAACCTTCAACAGGG
SEQ ID NO: 65	ADN LC	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
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR
		FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT
SEQ ID NO: 50	VH	GTGAYWGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGAGTCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
THE STATE OF THE S		GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGA
		GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG
		AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA
		GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG
		ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC
SEQ ID NO: 51	ADN VH	AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT
		GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST
		SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
		FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH
		KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
		FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
		WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
		HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP
		REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
		VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
		DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL
SEQ ID NO: 52	HC	GK

$\frac{1}{2}$		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGA
		GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG
		AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA
		GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG
		ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC
		AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCA
		CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCCT
		GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC
		CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA
		CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
		GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT
		ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT
		GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA
		AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA
		GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC
		AAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCA
		CCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG
		TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC
		TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT
		GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT
		TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT
		AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT
		CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGCAACGC
		CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG
		AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCTC
		CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
		AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA
		ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC
		TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
		GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG
		ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
		TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG
		AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG
		CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
		CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA
SEQ ID NO: 53	ADN HC	
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
<u> </u>		
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

	10 S	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
SEQ ID NO: 66	VL 	QGTKVEIK
		GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG
		TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA
		GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC
		GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
SEQ ID NO: 67	ADN VL	GTGGAAATCAAA
		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
		QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
		LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
		DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SEQ ID NO: 68	LC	SSPVTKSFNRGEC
	**************************************	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG
		TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA
		GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC
		GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
		GTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC
		TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
		AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
		AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG
		TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
		CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
		AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
		ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA
		AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT
CHARLES		GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG
SEQ ID NO: 69	ADN LC	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

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
SEQ ID NO: 38	VH	TGTGAYWGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGAGTCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGCGACAGGCCACTGGACAA
		GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC
		GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA
		AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG
SEQ ID NO: 39	ADN VH	CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
		evqlvqsgaevkkpgeslrisckgsgytfttywm
1		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
		TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS
		TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
		TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD
		HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
		FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
		NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
		LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
		PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
		AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
		VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
SEQ ID NO: 40	HC	LGK

$ = \underbrace{ \text{ $		GAAGTGCAGCTGGCAGTCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA
		GGGCTTGAGTGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC
		GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA
		GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA
		AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG
		CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTC
		CACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCC
		CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCG
		CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG
		AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
		CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC
		CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC
		GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC
		GAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC
		CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG
		TCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCA
		GCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTC
		CTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG
		ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT
		GGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC
		CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT
		GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
		CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG
		CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG
		GCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCA
		AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT
		GTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGA
		CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC
		AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGA
		GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
		TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
		GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTG
		GACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT
		TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA
		ACCACTACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
SEQ ID NO: 41	ADN HC	TGGGTAAA
BAP049-hum09 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

1088/1088/1088/1088/1088/1088/1088/1088		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYOOKPGOAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
SEQ ID NO: 66	VL	QGTKVEIK
SEQ ID NO. 00	VL	
		GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC
		TGCAAGTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA
		GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC
		GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
SEQ ID NO: 67	ADN VL	GTGGAAATCAAA
		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
		QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
		LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
		DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SEQ ID NO: 68	LC	SSPVTKSFNRGEC
		GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG
		TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA
		GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC
		GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG GTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC
		TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
		AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
		AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG
		TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
		CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
		AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
		ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA
		AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT
		GAGCTCGCCCGTCACAAGAGCTTCAACAGGG
SEQ ID NO: 69	ADN LC	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
OLQ ID NO. 4 (CHUIIIA)		

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR
		FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT
SEQ ID NO: 50	VH	GTGAYWGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGAGTCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGA
		GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG
		AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA
		GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG
		ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC
SEQ ID NO: 51	ADN VH	AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR
		FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT
		GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST
		SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
		FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH
		KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
		FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
		WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
		HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP
		REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
		VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
		DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL
SEQ ID NO: 52	HC	GK

	¥	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGA
		GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGATTCACCATCACAGAGACAATTCCAAG
		AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA
		GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG
		ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC
		AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCA
		CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCT
		GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC
		CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA
		CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
		GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT
		ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT
		GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA
		AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA
		GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC
		AAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCA
		CCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG
		TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC
		TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT
		GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT
		AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT
		CAACAGCACGTGTGGTCAGCGTCCTCAC
		CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG
		AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC
		CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
		AAAGGGCAGCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC
		CCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA
		ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC
		TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
		GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG
		ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
		TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG
		AGCAGGTGGCAGGAGGGAATGTCTTCTCATG
		CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
		CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA
SEQ ID NO: 53	ADN HC	Α
BAP049-hum10 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

AMERICANOMENICANIA (ANTARA MARIA MAR	621	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
SEQ ID NO: 70	VL	QGTKVEIK
2		GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG
ини		TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC
TOTAL		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA
		GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
THE PROPERTY OF THE PROPERTY O		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC
ининий		GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
THE STATE OF THE S		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
SEQ ID NO: 71	ADN VL	GTGGAAATCAAA
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
		QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
		LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
		DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SEQ ID NO: 72	LC	SSPVTKSFNRGEC
		GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG
		TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA
		GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC
The state of the s		GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
THE PROPERTY OF THE PROPERTY O		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGACCAAG
		GTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC
		TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
		AAAACTGGAACTGCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC
THE PROPERTY OF THE PROPERTY O		AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
		CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
Tentana		AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
- Constitution		ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA
		AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT
THE PROPERTY OF THE PROPERTY O		GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG
SEQ ID NO: 73	ADN LC	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

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEO ID NO. 20		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 38	VH	
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
THE PROPERTY OF THE PROPERTY O		GGATGCACTGGGTACACATTCACCACTTACT
		GGGCTTGAGTGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC
		GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA
		GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA
		AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG
SEO ID NO. 20	ADN VH	CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 39	ADN VII	FIVOLVOCCA FIVIVIDO FOLDIS CIVOS CONTENTANA A
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
		TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS
		TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
		TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD
		HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
		FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
		NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
		LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
		PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
		AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
		VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
SEQ ID NO: 40	HC	LGK
		GAAGTGCAGCTGGCAGTCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA
		GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC
		GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA
		GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA
		AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG
		CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTC
		CACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCC
		CCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACCACCCG
SEQ ID NO: 41	ADN HC	CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG

мания политично поли Политично политично п		AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
		CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC
		CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC
		GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC
		GAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC
		CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG
		TCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCA
		GCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTC
		CTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG
		ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT
		GGTGGACGTGAGCCCAGGAAGACCCCGAGGTC
		CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT
		GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG
		CAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
		CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG
		CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG
		GCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCA
		AAGCCAAAGGCCAGCCCCGAGAGCCACAGGT
		GTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGA
		CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC
		AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGA
		GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
		TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
		GGCTCCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTG
		GACAAGAGCAGGCAGGAGGGGAATGTCT
		TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
		TGGGTAAA
BAP049-hum11 LC		IUUUIAAA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
	LCDR1	
SEQ ID NO: 11 (Kabat)		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
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
SEQ ID NO: 70	VL	QGTKVEIK

	. <u></u>	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG
		TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA
		GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC
		GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
SEQ ID NO: 71	ADN VL	GTGGAAATCAAA
Table		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
The state of the s		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
The state of the s		SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
		QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
		LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
		DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SEQ ID NO: 72	LC	SSPVTKSFNRGEC
TABLE		GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG
1		TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC
Harain		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
50 H		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA
HALLES AND		GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC
		GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
HALLES AND		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
		GTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
1 TO THE TOTAL T		AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
The state of the s		AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG
1		TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
Harain		CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
ъзмания Населения		AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
		ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA
		AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT
танализмана на применения на		GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG
SEQ ID NO: 73	ADN LC	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	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY

		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
SEQ ID NO: 38	VH	TGTGAYWGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA
		GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC
		GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA
		GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA
TO THE STATE OF TH		AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG
SEQ ID NO: 39	ADN VH	CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
		TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS
7		TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
		TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD
		HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
		FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
		NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
		LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
		PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
		AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
		VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
SEQ ID NO: 40	НС	LGK
		GAAGTGCAGCTGGAGTCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA
		GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT
SEQ ID NO: 41	ADN HC	ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG

<u>чатинативничнотивнотивнотивнотивнотивнотивнотивнотив</u>		
		AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC
		GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA
		GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA
		AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG
		CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTC
		CACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCC
		CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCG
		CCCTGGGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG
		AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
		CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC
		CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC
		GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC
		GAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC
		CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG
		TCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCA
		GCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTC
		CTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG
HILLIAN III		ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT
		GGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC
		CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT
		GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG
		CAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
		CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG
		CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG
		GCCTCCCGTCCCATCGAGAAAACCATCTCCA
		AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGT
		GTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGA
		CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGGCCTGGTC
		AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGA
		GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
		TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
		GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTG
		GACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT
		TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA
		ACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
		TGGGTAAA
BAP049-hum12 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
I	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQ
		KNFLTWYLQKPGQSPQLLIYWASTRESGVPSRFS
		GSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTF
SEQ ID NO: 74	VL	GQGTKVEIK

$rac{1}{2}$ in the contradiction is the contradiction of the contradiction is the contradiction of the contradic	ng	19
		GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG
		TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT
		TGCAAGTCCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCTGCA
		GAAGCCAGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC
		GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
SEQ ID NO: 75	ADN VL	GTGGAAATCAAA
		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQ
***************************************		KNFLTWYLQKPGQSPQLLIYWASTRESGVPSRFS
		GSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTF
		GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
		CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
		DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SEQ ID NO: 76	LC	SSPVTKSFNRGEC
		GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG
THE TRANSPORT OF THE TR		TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
THERETORING		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCTGCA
THE PROPERTY OF THE PROPERTY O		GAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTA
THE STATE OF THE S		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC
THE PROPERTY OF THE PROPERTY O		GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
THE CONTROL OF THE CO		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
		GTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC
TOTAL		TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
		AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
		AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG
		TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
		CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
		AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
TOTAL PROPERTY.		ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA
THE PROPERTY OF THE PROPERTY O		AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT
THEOREM		GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG
SEQ ID NO: 77	ADN LC	GAGAGTGT
BAP049-hum13 HC	12	
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
ก็บะสามายกายะสามายสามายกายสามายสามายสามายสามายสามายสา	rā	

унивания на принципальной принципальной принципальной принципальной принципальной принципальной принципальной п Принципальной принципальной принципа		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
SEQ ID NO: 38	VH	TGTGAYWGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGAGTCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
manned.		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
THE STATE OF THE S		GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA
The state of the s		GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT
unnument.		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC
		GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCCTGA
тинисти.		GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA
		AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG
SEQ ID NO: 39	ADN VH	CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
		TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS
		TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
		TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD
		HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
		FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
		NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
		LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
		PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
		AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
		VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
SEQ ID NO: 40	HC	LGK

даныныныныныныныныныныныныныныныныныныны		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA
		GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC
		GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA
		GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA
		AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGG
		CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTC
		CACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCC
		CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCG
		CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG
		AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
		CTGACCAGCGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTC
		CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC
		GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC
		GAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC
		CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG
		TCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCA
		GCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTC
		CTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG
		ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT
		GGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC
		CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT
		GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG
		CAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
		CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG
		CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAG
		GCCTCCCGTCCTCCAGAAAACCATCTCCA
		AAGCCAAAGGCCACCGAGAGCCACAGGT
		GTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGA
		CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC
		AAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGA
		GTGGGAGACCACCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC
		TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
		GGCTCCTTCCTCCTCACAGCAGGCTAACCGTG
		GACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA
		ACCACTACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
SEQ ID NO: 41	ADN HC	TGGGTAAA
BAP049-hum13 LC	l Lase	
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
	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LODIN	ווייום

		DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSGN
		QKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRF
		SGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTF
SEQ ID NO: 78	VL	GQGTKVEIK
		GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTG
		CCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCC
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTAACCTGGTATCAGCA
		GAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC
		GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
SEQ ID NO: 79	ADN VL	GTGGAAATCAAA
		DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSGN
		QKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRF
		SGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTF
		GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
		CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
		DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SEQ ID NO: 80	LC	SSPVTKSFNRGEC
		GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTG
		CCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCC
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTAACCTGGTATCAGCA
		GAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC
		GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
		GTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC
		TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
		AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG
		TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
		CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
		AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
		ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA
		AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT
		GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG
SEQ ID NO: 81	ADN LC	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

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYW
		MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN
		RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWT
SEQ ID NO: 82	VH	TGTGAYWGQGTTVTVSS
		CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGT
		GAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCT
		GCAAGGCTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGA
		GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG
		AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA
		GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG
		atggactactgggacggagct <u>tac</u> tggggcc
SEQ ID NO: 83	ADN VH	AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYW
		MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN
		RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWT
		TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS
		TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
		TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD
		HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
		FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
		NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
		LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
		PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
		AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
		VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
SEQ ID NO: 84	HC	LGK

упименновими опименновими опиме	<u> </u>	
		CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGT
		GAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCT
		GCAAGGCTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGA
		GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG
		AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA
		GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG
		ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCC
		AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCA
		CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCCT
		GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC
		CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA
		CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
		GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT
		ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT
		GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA
		AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA
		GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC
		AAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCA
		CCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG
		TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC
		TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT
		GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT
		TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGACCACT
		AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT
		CAACAGCACGTGTGGTCAGCGTCCTCAC
		CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC
		CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
		AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC
		CCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA
		ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC
		TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
		GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG
		ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGCCTCC
		TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG
		AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG
		CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
		CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA
SEQ ID NO: 85	ADN HC	A
BAP049-hum14 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
	I	

ликовония выполняю монимования на продуждения в продуждения в продуждения в продуждения в продуждения в продужд 	A-2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
SEQ ID NO: 70	VL	QGTKVEIK
		GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG
		TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA
		GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC
		GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
SEQ ID NO: 71	ADN VL	GTGGAAATCAAA
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
		QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
		LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
		DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SEQ ID NO: 72	LC	SSPVTKSFNRGEC
		GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG
		TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA
		GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
		GTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC
		TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
		AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
		AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG
		TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
		CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
		AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
		ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA
		AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT
		GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG
SEQ ID NO: 73	ADN LC	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

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYW
		MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN
		RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWT
SEQ ID NO: 82	VH	TGTGAYWGQGTTVTVSS
		CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGT
THE STATE OF THE S		GAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCT
		GCAAGGCTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
nazanina		GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGA
		GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
полити		AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG
		AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA
		GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG
GUIDHIAN THE		ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCC
SEQ ID NO: 83	ADN VH	AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYW
		MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWT
		TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS
		TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
		TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD
		HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
		FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
		NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
		LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
		PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
		AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
		VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
SEQ ID NO: 84	HC	LGK

GAAGAAGCCTCGGTGACACATTCACCACTTACT GCATGCCTGGCTACACATTCACCACTTACT GGATGCACTGGATTCACCACATTCACCACTTACT GGATGCACTGGATTCACGCACACTTCCTGAGA GGCCTTGAGTGGCTGGCTGACAATTCACCACTTACT ACTGGTGGTTGGTTCACTCAGAGACAATTCCAGG AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCCGAGGACCACGGCCCGTGTATTACTCACAG AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACCACGGCCCGTGTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGGACGGGAAGCTTACTGCAGA ACACGCTGTACTTCACATGGAGCAGGCCCC AGGCCACCACGGCCCGTTCTTCCCCCTGGGCCCT GCTCCAGGAGCCACCCTGTACTCCCCGGCCCCC CCGAGGACCACCCTCGAAGGACATCTCCCCA CCAAGGGCCATCCCGTGCACAGCTTCCCCCGAGCCCCC CCGAGCGCCGCCTGTCTCCCCCTGGCCACC CCGACGCGCGCTGCTCAAGGACATCTCCCCGAA CCGTGACGCGTGCTCACCCCTGGCCACACCTTCCCCGGCCCCC GCCCACACCGCCCCTGACGACCTTCCCCCGACCTCCCACCCCTGCCCCCAC GCCACCACCCCCCACACCTTCCCCGACCTTCCCCCACCCCCCCACCCCCCCACCCCCCCC	эн от на		CAGGTTCAGCTGGCAGTCTGGAGCTGAGGT
GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGA GGCCTTGAGTGGCTGAGTAATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTTCAGATGGAGAGTCAAGA AACAGATTCACCAGCTGGTATAATTTATCCTGGT AATGGTGGTTCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCCAGAGACAGGCCCGTGTATTACTTGACAGA AACAGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCCAGAGCACGGCCGTTGATACTTGACAGA ATGGACTACTGGGACCGGCCGTTGATACTTGACAGA ATGGACTACTGGGACCGCCGTTGATCATCGAGAGCCCACCCGC CTGGCCTGCTGTCTCCCCCTTGGCCCCCT GCTCCAGGAGCACCACCGTGTCCCACTCCAC CCAAGGGCCCATCCGGTTTCCCCCTGGCCCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCCGAA CCGGTGACCGTGCCAGGCTTCCCCGACCCCC CTGGCTGCCTGTCAAGGACTACTCCCCGAA CCGGTGACCGTGCCAGCTTCCCCCCTCAGCCCCC GCCACACCGGGTGCCACCTCCCGAC CCGTGCCTCCGGCACCACCCCCC GCCACACCAGCGTGCCCACCCCCC GCCACACCACCGGGTGCCACCACCCCCC GCCACACCAGCGTGCCCACCACCCCCC GCACACCAGCGTGCCCACCACCCCCC GCACACCAGGACTTCCCCACCAGCGTGCCCACCA CCGACACCAGCACCTGCACCACCACCCCCC CCGACCCCTGGGGGACCACCACCACCCCCC CCGACCCCTGGGGGCACCACCACCCCCCCCCC			
GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATAITTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGCTTCAAG ACAGAAI ICACCACI (CICCAGAGACAAT) ICCAAG AACAGCGTTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAGG AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCCGTGTATACTGTACAGG ATGGACTACTTGGACGGGACCTTATCTGGAGGCCC AGGCACCACCGTGCGTCTCCCCCCTGCGCCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGTGTCCCCCCGGGCCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGTGTCCCCCCGGGCCCCT GCCCCAGGAGCACCTCCGTGTCCACCCCGGGCCCCT GACCAGGAGCACCTCCGGAGCCCCT GACCAGGAGCACCTCCGGAGCCCT ACAGTCCTCAGGAGCACCTCCAGAGCCGCC GCCGAGACCGGCCCCT GACCAGGAGCACCTCCAGCACCCTCCGGAGCCCC GACCAGCAGGGTGCACACCTCCGAGCACCCT GACCAGGGGTGCACACTTCCCGCGACCCT GACCAGGGGTGCACACTTCCCGGAGCCCC GACCAGGGGTGCACACTTCCCGCGACCCT GACCAGGACCCTCCAGCAACCCCAA CCGGTCCCCACCACACCCTGCCCACCCAA CCGGACCCTCCCCCTCCCCACCACCTTCCCCACCAC CCTGAGTTCCTGCGGGGACCATACGCTCTCCCCACCAC CCTGAGTTCCTGGGGGACCATACGTCTCTCTGCT TCCCCGCACCCCTGAGCTCACGTGCCTCCCCACCAC CCTGCGTACCCTGCCCACCCTGCCCACCCAT TCCCCGACCCTGAGGTCCAACGTGCTACGTGCTACGTGCTACGTCCCACCCA			GCAAGGCTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAAGAGTTCAAG AACAGATTCACCATTCCAAGGACAATTCCAAG AACAGATTCACCATTCCAAGGACAAGCCTGAGA AACACGCTGTATCTCCAAGGACAAGCCTGACA GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGACAA GCCGAGGACACGGCGTGACCGTGACCTGCCCCC AGGGCACCACCGTGTACCGGCTCCCA CCAAGGGCCCATCCGTCTCCCCCTGGCCCCT GCTCCAGGAGCACCACCGTCTCCCCGCTTCCA CCAAGGGCCCATCCGTCTCCCCCTGGCCCCT GCTCCAGGAGCACCACCTTCCCGATCCCCCT GCTCCAGGAGCACCACCTTCCCGAACCCCTCCGAA CCGGTGACCGTGCCTAAGCACCTTCCCCGCTGCCCT ACACGCGGCTGCCCAAGCCTACACCCTTCCCCGCTGCCCT ACACGCGGCTGCCCAAGCCTACACCCTTCCCCGCTGCCCA GCCAACACCAAGGTGCACACCTTCCCACGCTGCCCA GCACACCCAAGGTGCCCAAGCACCTTCCCACGCTGCCCA GCACACCCAAGGTGCCCAAGCACCTCCAAGCCCA GCACACCCAAGGTGCCCAAGCACCTCCAAGCCCCA GCACACCCAAGGTGCCCAAGCACCTCCAAGCCCCA GCACACCCAAGGTGCCCAAGCACCTCCACGCTCCCCACGCA CCTGAGTTCCTGGGGGAACACCAAGACCCCAAGCACCCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGAAGACCCCCAAGGTCCCAAGC CCTGAGTTCCTGGGGAAGACCCCCAAGGTCCCAAG GCACACCCAGGGGAACACCCAAGGGCCCCAGCA CCTGAGTCCCCACGCCCCTCCCCGCGGGAGGGCCCAGCA CCTGCCCCACACCCCGTGGGAAGACCCCCAAGGTCCCAGT TCCACCCCACACCCCTGGGAAGACCCCCAAGGCCCCCCCC			GGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGA
AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACCGTGTATCTTCAAATCAAA			GGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGT
ARCACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCCAGGAACAGGCCGTTATTTACTGTCACAAG ATGACATACTGGGACGCGTTATTTACTGTGCAAG ATGACTACTGGGACGGGAGGTTACTTACTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGCCTCCGCTTCCA CCAAGGGCCCATCCGTCTCCCGCTGCCGCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGGAGAGCACAGCCCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGGAGAGCACAGCCCCCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACCGTGTCCTCCGAGAGCACTTCCCCGAA CCGGTGACCGTGCCTCCAGAGCACTTCCCCGAA CCGGTGACCGTGCCACACCTTCCCGGACCCCT GACCACAGGACTTACTCCCTCAGACGCT ACAGTCCCTCAGACGTTGGCCACCA GCACACCAAGGACTACTCTCCCGAACCTAGACCCCA GCACACCCAAGGACTTACTCCCTCAGACGCT GCTCACCACGTGCCCACACGTTGGCCACCA GCACACCAAGGTGCCCAACGTTGGCCACCA GCACACCCAAGGTGCCCAACGTTGGCCACCA GCACACCACAGGTGCCCAACGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCCAAGCGTGCCCACGCTGCCCACGCA CCTGAGTTCCTGAGGTCACACGTCCCAGCT TCCCCCCAAAACCCCAGGAGACCACAGGCTCCCAGT TCCACCCCAAGACCACAGGCCCCCAGCAC CCTCCCCCCAACCCCCACGGTGCCCACGCA CCTCCCCCCAACAGCCCCCCCCAGGGTCCCAGC CCTCCCCCCAACAGCACCACCACGTGCCCACGCACCCCCCCC			ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGACGGGACG			AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG
ATGGACIACIGGGACGGGAGCTIACIGGGGCC AGGGCACCACCGTTCCCCCCTTCCA CCAAGGGCCCATCCCTCTCCCCCTTCCA CCAAGGGCCCATCCCGTTCCCCCCTTCCA CCAAGGGCCCATCCCGCTTCCCCCCTTCCA CCAAGGGCCCATCCCGCTTCCCCCCTTGCCCCCTT GCTCCAGGGAGCACCTCCGAGAGCACCAGCCCC CTGGGCTGCCTGGTCCAAGGACTACTTCCCCCGAA CCCGGTGACGGTTGCTCGGACACCTTCCCCGACAC CCGGTGACCGTTCCTCCAGCGCTTCCTCCAGCGCTTCCT GACCACCGGCTGCCACCCTTCCCCCACACGGT GGTGACCCTCCAACGTTACTCCCTCAGCACGTG GGTGACCCTCCAACGTTGGGCACCAC AGACCCTCCAACGTTGGGCACGA AGACCTCACCCTCCCACCACCCCACC			AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA
AGGCACCACCGTGACCGTTCCTCCCCTTCCA CCAAGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCCCCT GCTCCAGGAGCCACTCCCGTTCCCCCTGCCCCCT GCTCCAGGAGCCACCCCCCGAGAGCCACCCCCC CTGGGCTGCCTGGTCAGAGGACTACTTCCCCCGAA CCGGTGACGGTGCGTGCCT ACCACCGCCTCCAGCACCTCTCCAGCAGCGTCCT ACCACCGCTCAGCACCTCTCCAGCAGCTTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTCAGCACGCT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA AGACCTTCACCTCAAGCACCCCA GCCAACACCAAGGTGGACACAGCCCCA GCCAACACCAAGGTGGACACAGCCCA CCTGAGTTCCTGGGGGACCATCAGTCTCCTG TTCCCCCCCAAAACCCCAAGGACACTCAGTCTCCTG TTCCCCCCCAAAACCCCAAGGACACTCCATGGTC CCTGCAGCACCCTAAGGTCACTCCATGGT TCAACTGGTACCTGGGACAGAGCACCCTCAGCT CCTCCTGCACCAGGAGCACACCGGGGAGCACTT CAACACCACGTACCTGGTGCGTGGAGGGACATT CAACACCACGTACCTGGTGCGTGAAGGGCACT CCTGCCCCCCAAAACCCCGGGAGCCACAGGTTCAGT CAACACCACGTACCTGGTGCTGACTGCCTGACCAGCCACAGG AGTACAAGTGCAAGGGTGCAACAAAGCCC CCTGCCCCCCAAACCCACGGGAGCCACAGGTTACAC CCTGCCCCCCATCCCAGGAGCCACAGGTTACACCC AAAGGGCAGCCCGGAGAGCCACAGGTTACCC CCTGCCCCCCTATCCCAGGAGGGAGAGCACACAACACA			GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG
CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCCGCCT GCTCCAGGAGCACCTCCCGAAAGCACAGCCCCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTCACAGGGTGCCTGTCAAGGCCGCCC TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGCCTGGCAACCTTCCCGGCTGTCCT ACAGCCACCGCGCCTCCAGCAGCTTCCCGGCTGTCCT ACAGTCCTCAGCACCTTCACCCTCAGCAGCT GGTGACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGCCACGA AGACCTACCACCTTCCAGCTTGGCCACGA AGACCTACCACCTTCCAGCAGGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCCATGCCCACCTGCCCAGCACGCA CCTGAGTTCCTGGGGAACCACAGGCCCCA GCAAAACCCAAGGACATCACTCTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACATCTCTCATGATC TCCCCGAACCCCTGAGGTCCAGTGCCTGGCTGTGTGT GGACGTTCCTGGGGAGAGACCCCCAAGGTCCAGT TCCACCCCAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCACCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCACCCAAACCCAAGGACACCCCCAAGGTCCAGT TCAACTGGTACCTGTGGTCACAGGTGCAGTGCA			ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCC
GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGTGCCTGGTCAAGGACTAACTTCCCCGAA CCCGTTGACCGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCAACACCTTCCCCGGAGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCAACACCTTCCCCGGCAGCGT GGTGACCGGTGCCCTCCAGCAACCTTGCCCGACAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAACCTTGCCCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAACCTTGCCCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAACCTTGCCCAGCAGCGT GGTGACCATCAACCTGCAACGTGAGACACAAGAGCCCA AGACCTACACCTGCAACGAGAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCCATGCCCAAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGAACAACACTCTCATGATC TCCCCGAACCCCTGAGGACAACCCCTGAGCTCAGCT TCCCCCGAACCCCTGAGGTCACCAGCT TCCACCGAACCCCTGAGGTCACGTGCCTAGATC TCCCCGAACCCCTGAGGTCACCTGCCTAGATC TCCCCGAACCCCTGAGGTCACCTGCCCAGCA CCTCCTGCACCAGGAACAACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACCGTGGAGTGGCCTGACCAGC CGTCCTTGCACAACAAGCCCGGGAGGAACCACTTC CGTCCTTCCACCAGCAACACCCCCTCACCCGCGAGGCCCCCCAGCACCCCCCAGCAACCCCCCCAGCAACCCCCC			AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCA
CTGGGCTGCCAGGGCCCT GCCGCGCCCTCCCGGCCCT GCCCCGCGCGCTGCCCCT GCCCCGCGCGCCCTCCCGGCCCTCCCGGCCCCT GCCCCCCCC			CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCT
CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGGTGTCCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCGGCTGTCCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCCAGCAGCTG GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCA AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTAGCATCACAGCCCA GCAACACCAAGGTCGCCCCAGCCA CCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAAGGACACTCTCCTGTGTTC GGACGTGAGCCAAGGCACATCCGTTGCTGCTG TCAACTGGTACGTGGAGCAAGGCACCTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACCTGCAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGAGGAGGACCACTCCACGTT AATGCCAAGAACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGT CAACAGCACGTTACCGTGGTGACAGGCAAGG AGTACAAGTGCCAAGGAAAACCATCTCCAAAGCC CCGTCCTCCATCCAAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAAGACCACAGGTAACCAC CCTGCCCCCATCCCAGGAAAACCATCCCCAGGAGACAACACACAAGA ACCAGGCAGCCCCCGAGAGACCACCAAGGTGACCAGGAAAACAACTACAAG ACCAGGCAGCCCCCGAGAGACCACCAAGGAAAACAACTACAAG ACCAGCCTCCCGTGCTGGACTCCCAGGGAGGAAGAAAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCCAGGGGGAGAAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCCAGCGCTCC TTCTTCCCTCTACAGCAGGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCCAGCGCTCC TTCTTCCCTCTACAGCAGGAAAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCCAGCGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGAAAAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACAACCACTA CACACAGAAGAGGCCTCCCCTGGCTCCACAGCACAG			GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT ACAGTCCTCAGGACTCTTACTCCCTTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTTGGGCACCGA AGACCTTACACCTTCAAAGGTAGATCAAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACACGTTGGGCACCAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACTCAAGCTCAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACACATCAGCTCCCACCGCACC AAATATGGTCCCCCATGCCCCACCCTGCCCACCACGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGGACCACTCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAAACCCCAAGACACCACAGTCATGTTC TCCCGGACCCCTGAAGCCACAGCGCATCAGTCTTCCTG TCAACTGGTACGTGGAGTGACGTGCGTTGGAGTGCT CAACAGCAAGCCACGGGAGAGACCCCCGAGGTCCAGT CAACAGCAAGCCACGGGAGAGACCACTGACGTCCCAC CGTCCTGCACCAAGCCCCGGAGAGGCACAGT CAACAGCACGTTACCGTTGGACGGCAAGG AGTACAAGTGCCAAAGCCACCAAGGCCCC CCGTCCTCCATCGAGAGAAACCATCCCAAAGGCC CCGTCCTCCCATCGAGGAGAACCACTCCCAAAGGC TTCTACCCCCAGCGACATCGCCTGGACGGCAAGG ACCAGGTCACCTGCCTGCTCCACCAAGGC TTCTACCCCCAGCGACATCCCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCACGAGGAACACACTACAAG ACCAGGTCACCTGGACTCCCGAGGGAACACACCACCAC TTCTTCCTCTCACAGCAGGAGAACACCACCACCACCACCACCACCACCAC			CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA
ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGACCAGCAGCAGA AGACCTACACCTGCAACGTTGAGATCACAGCCCA GCAACACCAAAGTTGGACACAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGGACCATCAGTCTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCTCTCATGATC TCCCCGAACCCCAAGGACACCCCTGAGGTCCAGT GGACGTGAGCCCAGGACCCCTGAGGTCCAGT TCAACTGGTACCTGAGGTCACGTGCCAGGT TCAACTGGTACCTGGAAGACCCCCAGGTCCAGT TCAACTGGTACCGTGGAAGACCCCCAGGGTCCAGT TCAACTGGTACCGTGGAAGACCCCCAGGGTCCACC CGTCCTGCACCAGGACGACCACCAGGGCCAAGG AGTACAAGGCACGACGCGCGAAGGCCACAAGGCCACCC CCTCCCTCCCATCCAGGACGACCACAAGGCCACCC AAAGGGCAGCCCCGAAGACCACAAGGGTACCACAAGGCC AAAGGGCAGCCCCCGAACACCCCTGCACCACCCCCCTCCCAGGACGACAAGACAACACCCCCCCC			CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GGTGACCGTGCCCTCAGCAGCTTGGGCACGA AGACCTACACCTGCAACGTTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACACAGAGCTTGAGTCC AAATATGGTCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGACCACTCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAACCCCAAGGCACATCCAGTCTTCCTG TTCCCCCAAACCCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCCGAACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCCGAGGAGCCCCTGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACACAAGCCCCGAGGAGCCCCAGAGTCCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCCCGAGGAGCCCCAGAGTCCAGC CGTCCTGCACCAAGGACAACCGTGAGTGCTCACC CGTCCTCCACCAGGACTGCCTGACGCCAAGG AGTACAAGTGCAAGAAAACCATCTCCAAAAGCC CCTGCCCCCCATCCCAGGAAGGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCCATCCCAGGAAGGCCACAGGTGAACAAC ACCAGGTCAGCCTACCCTGCCTGGAAGACCACAGGAG AACCAGGTCAGCCTGCACCAAGCA ACCAGGTCACCCTGCACCACCCAGGAAAAACCACTTCCCAAGA ACCAGGTCAGCCTCCCTTCCCT			GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT
AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGACACCAAGGTCC AAATATGGTCCCCCATCCCCACCGTGCCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCCATCTCTCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCCAGTCTCCTG TTCACCTGGAGCCCCTGAGGTCCAGT TCAACTGGTACCTGGAGGAGCCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACCTGGATGGCCTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCCCGAGGACCACTCATCTCCAACC CGTCCTGCACCAGGACCACCGCGGAGGACGATT CAACAGCACGACCACCAGGACCACCAGAGCACTACACC ACAAGGCACGTCACCTGCACCAGGACACCACAAAAGGCCTC CCGTCCTCCATCCCAGGAAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGCAGCCCCCGAGGACCACACAGTTGACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGGCCACACAGTGTACACC CCTGCCCCCATCCCAGGAGGCCACACAGTGTACACC CCTGCCCCCATCCCAGGAGGCCACACAGCACAACAACTACAAG ACCACGCTCCCGTGCTGGACTGCCGGGGAGACAAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTGCCGACGAGCCCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCACACACCACTAC CACCAGGAGGAGCACAACAACTACCACG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTGCCAGCGCCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGGGAGACCAACAACTACCACG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCCACCGGGAAAACAACAACTACCACCACACACA			ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT
GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCA CCTGAGTTCCTTGGGGGGACCATCAGTCTTCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCCGGACCCCGAGGAGCACCCTGGGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGAGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGGTGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGACACAACACCCCGGGAGGAGCAACTT CACAGGACTGGACT			GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA
AAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCA CCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAAGCCATCAGTCTTCCTG TTCCCCGCAACACCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGACGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGAAGGACCCCGAGGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCCGTGGAAGGTCCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTCACACAAGACCACAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCCTCCACCACAAGAAACCAACAACAAGGCCTC CCGTCCTCCATCCAGAAAAACCATCTCCCAAAGCC AAAGGGCAAGCCCCGAGAAACCAACAACAAGCC CCTGCCCCCCATCCCAGCAAGAACACAACAACACACACA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCTGGTCAAAAGGC TTCTACCCCCAGGAACACCACTGCCCGTGGTCAAAGGC TTCTACCCCCAGGAACACCACTCCCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAAGCCACAGGTGTAACAC ACCAGCCTCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAC ACCAGCGTCAGCAGGAGAACAACACACACA ACCAGGTCAGCAGGAGAGAGAGAACAACACCACTA CACACAGAAGAGGCCTCTCCCTTGTCTCTAGG AGCAAGTGGCAGGAGGAGAGAGAGACACACACACACACAC			AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA
CCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TTCCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGACACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGCTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACCACAGGACACCCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGCTGGAGGGGGAGACCCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACCACGGGGAGGAGGAGCACGTT CAACAGCACCTACCGTGTGGTCAGCGTGCTTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGCCTGAACAGGCCACC CCGTCCTCCACCAGGACTGCCTGAACAGGCCACC CCGTCCTCCACCAGGAGCACACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGCCCCGAGAGCCACACAAAGCC CCTGCCCCCATCCCAGGAGCACACGGTGAACC CCTGCCCCCATCCCAGGAGACCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGACCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGACACACGTGAACCA ACCAGGTCAGCCTGACCTGGCTGGAACACACACAC ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGCTGAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAACACACACAC ACCAGCCCTCCCCGTGCTGACTCCACAGGCCC TTCTTCCCCTAAGCAGGCCTAACCGTGGACTCCCACGCGTCC TTCTTCCCCTAAGCAGGACTACCCGTGGACTCCCACGCCTCC TTCTTCCCCTAAGCAGGACTACCCGTGGACTCCACACGCCTC CTCCGTGATGCATGAGGCTCTCCCTGGTCAAAG AGCAGGTGGCAGGAGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCCTTCCCCTGGTCACACACACAC			GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC
TTCCCCCCAAAACCCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT GGACGTGAGCCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGAAGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAGCCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGGTCAGCGTCCACC CGTCCTGCACCCAGGACTGGCTGAACGGCCAAGG AGTACAAGTGCAAGAGTCCCCAGAGGTCCACC CCGTCCTCCATCCAGCAGGATGTCCAACAAAGCCC CAAAGGGCAAGCCCCCAAGAGCCACAAGGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCCAGCAGGAGTCACCAAGCC CAAAGGGCAACCCCCGAGAGCCACAAGTGTCACAAGCC CAAAGGGCAACCCCCGAGAGCCACAAGTGTACACC CCTGCCCCCATCCCCAGCAGAGTGACCAAAGCC TTCTACCCCAGCAGCAACTACCAAGA ACCAGGCCTCCCCGTGCTGGACAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCCGTGCTGGACACACCACGGCTCC TTCTTCCTCTCACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAAGTGGCAGGCAGAGCACACTTCCCTGTCTCATG CTCCGTGATGACAGCAGGCTAACCGTTGCCCCTTCCTTCATG CTCCGTGATGACAGAGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGACAGAGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGACAGAGGGAAAACACACTAC CACACAGAAGAAGACCCTCCCCTGTCTCTGGGTAA A SEQ ID NO: 85 ADN HC A BAPO49-hum15 LC SEQ ID NO: 10 (Kabat) LCDR1 KSSQSLLDSGNQKNFLT SEQ ID NO: 32 (Kabat) LCDR2 WASTRES SEQ ID NO: 32 (Kabat) LCDR3 QNDYSYPYT SEQ ID NO: 13 (Chothia) LCDR1 SQSLLDSGNQKNF SEQ ID NO: 14 (Chothia) LCDR2 WAS			AAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCA
TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACCAAGACCACGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTAACAACAAGGCCTC CCGTCCTCCCATCGAGAACCAAAAGCCCTC CCGTCCTCCCATCGAGAACCAACAAAAGGCCTC CCGTCCTCCCATCGAGAACCAACAAAAGGCCTC CCGTCCTCCCATCGAGAACCAACAAAAGGCCTC CCGTCCTCCCATCGAGAACCAACAAAAGGCCTC CCTGCCCCCCATCCCAGGAGGCAACACCACGGTGTACAC CCTGCCCCCCATCCCAGGAGGCAACACCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCCATCCCAGGAGGCAACACCACAGGTGGACAAC ACCAGGTCAGCCTGAACCCGTGGAGAGCAACAACTACCAAG ACCACGCCTCCCCGTGCTGGACTACCGTGGACAAG ACCACGCCTCCCCTGCTGGACTCCCACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGAACAACTACCAAG ACCACGCCTCCCCTGCTGGACTACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGAGCAACCACTAC CACCAGAAGAGGCTAACCGTGGACAAC ACCACGCTCCCCTGTCTCTGGGTAA A SEQ ID NO: 85 ADN HC BAP049-hum15 LC SEQ ID NO: 10 (Kabat) LCDR1 KSSQSLLDSGNQKNFLT SEQ ID NO: 32 (Kabat) LCDR2 WASTRES SEQ ID NO: 13 (Chothia) LCDR1 SQSLLDSGNQKNF SEQ ID NO: 14 (Chothia) LCDR2 WAS			CCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG
GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGTGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGACGGTGCAAGGCCAAGG AGTACAAGTGCAAGAACCAACAAGGCCTC CCGTCCTCCATCCAGAAAACCATCTCCAAAGGCC CCGTCCTCCATCCAGAGACCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGACCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGACCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGACACACAAGGC TTCTACCCCAGCAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGACACACACAAGA ACCAGGCTCACCTGACCTG			TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC
TCAACTGGTACGTGGAGGGGGAGGAGCATT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAACAGTGCTCAACAAAGCCTC CCGTCCTCCATCCAACAGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGGCCAGAGGCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGAGAGCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGAGAGCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGAGAGCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGAGAGCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCCAGAGGCACACGGTGTACAC ACCAGGCTCAGCCTGACCTGCCTGGCTAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCCTGGACTCCCGACGGCTCC TTCTTCCCTCTACAGCAGGGATACCCTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGAACAACTACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGAGAACAACTACATG CTCCCGTGATGCATGAGGGCTTCCCTGTCTCTCATG CTCCCTGTATCAAGCAGGAGAGGGAATTGCTTCTCATG CTCCCTGTATGCATGAGAGCTCTCCCTGTCTCTCTGGGTAA A A SEQ ID NO: 85 ADN HC A BAP049-hum15 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			TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT
AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAACGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCCTCCATCCAAGAGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCCTCCATCCAAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGGCCGAGAGGCACAGGTGTACAC ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGACGAGAGAAAACCAACACACAC			GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT
CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGACGGCAAGG AGTACAAGTGCAACAAGGCCTC CCGTCCTCCATCGAGAAAAACCATCTCCAAAGGC AAAGGGCAGCCCCCGAGAGCCCAAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGAGCCACAAGGACCAAAGAC AACAAGTGCAAGAGCCTTCCCAAGGAC AAAGGGCAGCCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGAGACACACAAGAC ACCAGGTCAGCCTGGCCTG			TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT
CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCCATCCCAGGAGAGCACAAGGAAAACCAACAAGA ACCAGGTCAGCCTGGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACCACTACAAGG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCCTCACAGCAGGAACCACTACCAAG AGCAGGTGGCAGGAGACCACCACTA CACACAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTTCCCCTGTCTCTGGGTAA A SEQ ID NO: 85 ADN HC A BAP049-hum15 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 SQSLLDSGNQKNF SQSLLDSGNQKNF SQSLLDSGNQKNF SQSLLDSGNQKNF			
AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGAGCACACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGAGACCACAGGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCTGCACGGGACACACACTACAAG ACCACGCTCCCGTGCTGGACTCCCAGCGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCGCGACAACCACTA CCACACGAGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA AADN HC AA BAP049-hum15 LC SEQ ID NO: 10 (Kabat) LCDR1 KSSQSLLDSGNQKNFLT SEQ ID NO: 32 (Kabat) LCDR2 WASTRES SEQ ID NO: 13 (Chothia) LCDR1 SQSLLDSGNQKNF SQSLLDSGNQKNF SQSLLDSGNQKNF SQSLLDSGNQKNF SQSLLDSGNQKNF SQSLLDSGNQKNF SQSLLDSGNQKNF SQSLLDSGNQKNF SQSLLDSGNQKNF			
CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGGCAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGCAGCCACAGGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCTGCACGGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCCAGCGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCAGACCACCTGCCCTGGACACAG AGCAGGTGGCAGGCAGACACCACTA CACACGCGCTCCCCTGCCTGGACTCCCACAGCCACAC AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTCCCCTGTCTCTCAGG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTCCCCTGTCTCTGGGTAA A SEQ ID NO: 85 ADN HC A BAP049-hum15 LC SEQ ID NO: 10 (Kabat) LCDR1 KSSQSLLDSGNQKNFLT SEQ ID NO: 32 (Kabat) LCDR2 WASTRES SEQ ID NO: 32 (Kabat) LCDR3 QNDYSYPYT SEQ ID NO: 14 (Chothia) LCDR2 WAS			
AAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGACACACAGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGAGAGGA			
CCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGTGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCTCGTCAAAGGC TTCTACCCCAGCACATCGCCGTGGAGTGGA			
TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAGCAAG AGCAGGTGGCAGGAGAGAAGAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACACAGAAGAAGACCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA SEQ ID NO: 85 ADN HC A BAP049-hum15 LC SEQ ID NO: 10 (Kabat) LCDR1 KSSQSLLDSGNQKNFLT SEQ ID NO: 32 (Kabat) LCDR2 WASTRES SEQ ID NO: 32 (Kabat) LCDR3 QNDYSYPYT SEQ ID NO: 13 (Chothia) LCDR1 SQSLLDSGNQKNF SQSLLDSGNQKNF SEQ ID NO: 14 (Chothia) LCDR1 WAS			AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA
GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGAGGAAGACAACTACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACACAGAAGAGGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA ADN HC A BAP049-hum15 LC SEQ ID NO: 10 (Kabat) LCDR1 KSSQSLLDSGNQKNFLT SEQ ID NO: 32 (Kabat) LCDR2 WASTRES SEQ ID NO: 13 (Chothia) LCDR1 SQSLLDSGNQKNF SEQ ID NO: 14 (Chothia) LCDR1 WAS			ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC
ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGGCTAACCACTA CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA SEQ ID NO: 85 ADN HC BAP049-hum15 LC SEQ ID NO: 10 (Kabat) LCDR1 KSSQSLLDSGNQKNFLT SEQ ID NO: 32 (Kabat) LCDR2 WASTRES SEQ ID NO: 13 (Chothia) LCDR1 SQSLLDSGNQKNF SEQ ID NO: 14 (Chothia) LCDR2 WAS			TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA SEQ ID NO: 85 ADN HC A BAP049-hum15 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			GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG
AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA ADN HC BAP049-hum15 LC SEQ ID NO: 10 (Kabat) LCDR1 KSSQSLLDSGNQKNFLT SEQ ID NO: 32 (Kabat) LCDR2 WASTRES SEQ ID NO: 13 (Chothia) LCDR1 SQSLLDSGNQKNF SEQ ID NO: 14 (Chothia) LCDR2 WAS			ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA ADN HC A BAP049-hum15 LC SEQ ID NO: 10 (Kabat) LCDR1 KSSQSLLDSGNQKNFLT SEQ ID NO: 32 (Kabat) LCDR2 WASTRES SEQ ID NO: 13 (Chothia) LCDR1 SEQ ID NO: 14 (Chothia) LCDR2 WAS			TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG
SEQ ID NO: 85 ADN HC BAP049-hum15 LC SEQ ID NO: 10 (Kabat) LCDR1 KSSQSLLDSGNQKNFLT SEQ ID NO: 32 (Kabat) LCDR3 QNDYSYPYT SEQ ID NO: 13 (Chothia) LCDR1 SQSLLDSGNQKNF SEQ ID NO: 14 (Chothia) LCDR2 WAS			AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG
SEQ ID NO: 85 BAP049-hum15 LC SEQ ID NO: 10 (Kabat) LCDR1 KSSQSLLDSGNQKNFLT SEQ ID NO: 32 (Kabat) LCDR2 WASTRES SEQ ID NO: 32 (Kabat) LCDR3 QNDYSYPYT SEQ ID NO: 13 (Chothia) LCDR1 SQSLLDSGNQKNF SEQ ID NO: 14 (Chothia) LCDR2 WAS			CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
BAP049-hum15 LC LCDR1 KSSQSLLDSGNQKNFLT SEQ ID NO: 10 (Kabat) LCDR2 WASTRES SEQ ID NO: 32 (Kabat) LCDR3 QNDYSYPYT SEQ ID NO: 13 (Chothia) LCDR1 SQSLLDSGNQKNF SEQ ID NO: 14 (Chothia) LCDR2 WAS			CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA
SEQ ID NO: 10 (Kabat) LCDR1 KSSQSLLDSGNQKNFLT 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: 85	ADN HC	A
SEQ ID NO: 11 (Kabat) SEQ ID NO: 32 (Kabat) SEQ ID NO: 13 (Chothia) LCDR3 QNDYSYPYT SEQ ID NO: 13 (Chothia) LCDR1 SQSLLDSGNQKNF SEQ ID NO: 14 (Chothia) LCDR2 WAS	BAP049-hum15 LC		
SEQ ID NO: 32 (Kabat) SEQ ID NO: 13 (Chothia) LCDR1 SQSLLDSGNQKNF SEQ ID NO: 14 (Chothia) LCDR2 WAS	SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 13 (Chothia) LCDR1 SQSLLDSGNQKNF SEQ ID NO: 14 (Chothia) LCDR2 WAS	SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 13 (Chothia) LCDR1 SQSLLDSGNQKNF SEQ ID NO: 14 (Chothia) LCDR2 WAS	SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
		LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 33 (Chothia) LCDR3 DYSYPY	SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
	SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

	name	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
050 ID NO. 00		SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG OGTKVEIK
SEQ ID NO: 66	VL	
		GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG
		TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA
		GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC
		GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
SEQ ID NO: 67	ADN VL	GTGGAAATCAAA
		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
		QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
		LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
		DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SEQ ID NO: 68	LC	SSPVTKSFNRGEC
		GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG
		TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA
		GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC
		GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
		GTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCACCACCACCACCACCACCACCACCACCACCACCAC
		TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
		AAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCCTGCTG
		AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG
		TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
	'd 98 98	CTCCCAGGAGAGTGTCACAGGAGCAGGACAGCA
		AGGACAGCACAGAGCAGAGCAGAGCAGA
		ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT
		GAGCTCGCCCGTCACAAGAGCTTCAACAGGG
SEO ID NO: 60	ADNIC	GAGAGTGT
SEQ ID NO: 69	ADN LC	
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

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW
SEQ ID NO: 86	VH	TTGTGAYWGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGAGTCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
полиция		GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAA
		GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG
		AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG
THE STATE OF THE S		ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC
SEQ ID NO: 87	ADN VH	AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW
		TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR
		STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
		HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV
		DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPS
		VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV
		QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL
		TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG
		QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
		DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR
		LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
SEQ ID NO: 88	HC	LSLGK

$ = \frac{1}{2} \frac$		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT
		GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT
		GTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACT
		GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAA
		GGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGT
		ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAG
		AACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG
		AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA
		GCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG
		ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC
		AGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCA
		CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCT
		GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC
		CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA
		CCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
		GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT
		ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT
		GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGA
		AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCA
		GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC
		AAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCA
		CCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG
		TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC
		TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT
		GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT
		TCAACTGGTACGTGGATGCGTGGAGGTGCAT
		AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTT CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC
		CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG
		AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTC
		CCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
		AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC
		CCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGA
		ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC
		TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
		GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG
		ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
		TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG
		AGCAGGTGGCAGGAGGGAATGTCTTCTCATG
		CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
		CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA
SEQ ID NO: 89	ADN HC	A
BAP049-hum16 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
	ļ	
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

отинатинатинатинатинатинатинатинатинатина		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
SEQ ID NO: 66	VL	QGTKVEIK
		GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG
		TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGG
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA
		GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC
		GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
SEQ ID NO: 67	ADN VL	GTGGAAATCAAA
		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
		QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
		LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
050 ID NO. 00		DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SEQ ID NO: 68	LC	SSPVTKSFNRGEC
		GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG
		TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC
		TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTTGAGGCAGGA
		AAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
		TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC
		GAGGTTCAGTGGCAGTGGGATCTGGGACAGATT
		TCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG
		ATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATA
		GTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
		GTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC
		TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
		AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
		AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG
		TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
		CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
		AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
		ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA
		AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT
		GAGCTCGCCCGTCACAAGAGCTTCAACAGGG
SEQ ID NO: 69	ADN LC	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

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
SEQ ID NO: 38	VH	TGTGAYWGQGTTVTVSS
		GAAGTGCAGCTGGCAGTCTGGCGCCGAAGT
		GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT
ининия		GGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAG
THE STATE OF THE S		GGCCTGGAATGGATGGCCAACATCTATCCTGG
TOTAL PARTY OF THE		CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA
политичний		AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC
		ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG
nace and the second		AGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCAC
		CCGGTGGACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGG
SEQ ID NO: 90	ADN VH	GCCAGGGCACCACAGTGACCGTGTCCTCT
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
		TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS
		TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
		TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD
		HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
		FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
TANDANIAN TO THE TANDANIAN THE TANDANIAN TO THE TANDANIAN THE TANDANIAN TO THE TANDANIAN		NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
THE PROPERTY OF THE PROPERTY O		LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
		PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
Therefore		AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
		VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
SEQ ID NO: 91	HC	LG

	141111111111111111111111111111111111111	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT
		GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCCTGCGGATCTCCT
		GCAAGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT
		GGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAG
		GGCCTGGAATGGATGGCAACATCTATCCTGG
		CACCGGCGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA
		AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC
		ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG
		AGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTGCAC
		CCGGTGGACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGG
		GCCAGGGCACCACAGTGACCGTGTCCTCTGCTT
		CTACCAAGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCC
		CCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCC
		GCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCC
		GAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGC
		CCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCCGCCGT
		GCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCA
		GCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC
		ACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAA
		GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTG
		GAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCCCCCTG
		CCCAGCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCG
		TGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCC
		TGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGT
		GTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGA
		GGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG
		AGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAG
		GAGCAGTTTAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC
		CGTGCTGACCGTGCACCACGACTGTGAACGTGTGAAC
		ACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTCCAAC AAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCAT
		CAGCAAGGCCAAGGCCTAGAGAGAGCCCC
		AGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAG
		ATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTG
		GTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGT
		GGAGTGGGAGACACGCCAGCCCGAGAAC
		AACTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGC
		GACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACC
		GTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGCAACG
		TCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC
		ACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGT
SEQ ID NO: 92	ADN HC	CCCTGGGC
BAP049-Clon-A LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
รายาก เกลา เกลา เกลา เกลา เกลา เกลา เกลา เก		
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
อื่อและเกาะเกาะเลยเกาะเลยเกาะเกาะเลยเกาะเกาะเกาะเกาะเกาะเกาะเลยเกาะเลยเกาะเลยเกาะเลยเกาะเกาะเลยเกาะเกาะเกาะเก	.i	ā.

	69	ENVITOS DATI SI SDEEDATI SEVESOS I I DEGNOV
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
050 ID NO. 40	\ /I	SGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIK
SEQ ID NO: 42	VL	
		GAGATCGTGCCACCCAGTCCCCTGCCACCCTG
		TCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCC
		TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC
		AACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG
		AAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCTA
		CTGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTC
		TAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGACCGGAGTT
		TACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGACGA CTTCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTC
		CTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGT
SEO ID NO: 03	ADN VL	GGAAATCAAG
SEQ ID NO: 93	ADN VL	
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQNDYSYPYTFG
		QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
		LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
		DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SEQ ID NO: 44	LC	SSPVTKSFNRGEC
		GAGATCGTGCCGACCCAGCCCTG
		TCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCC
		TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC
		AACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG
		AAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCTA
		CTGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTC
		TAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGAGTT
		TACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGACGA
		CTTCGCCACCTACTGCCAGAACGACTACTC
		CTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGT
		GGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCG
		TGTTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGA
		AGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTCTGCTG AACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCA
		GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGC
		AACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACA
		GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACC
		CTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCA
		CAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGG
		GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACA
SEQ ID NO: 94	ADN LC	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

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
SEQ ID NO: 38	VH	TGTGAYWGQGTTVTVSS
		GAGGTGCAGCGCAGTCAGGCGCCGAAGT
		GAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCT
		GTAAAGGTTCAGGCTACACCTTCACTACCTACT
		GGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAA
		GGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGG
		CACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAA
		GAATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTAC
		TAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAG
		ATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAG
		GTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTC
SEQ ID NO: 95	ADN VH	AAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
		TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS
		TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
		TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD
		HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
		FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
		NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
		LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
		PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
		AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
		VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
SEQ ID NO: 91	HC	LG
		GAGGTGCAGCTGGAGTCAGGCGCCGAAGT
		GAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCT
		GTAAAGGTTCAGGCTACACCTTCACTACCT
		GGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAA
		GGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGG
		CACCGGCGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAA
		GAATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTAC
		TAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAG
		ATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAG
		GTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTC
		AAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGC
		ACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCT
		TGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGC
		CCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGA
SEQ ID NO: 96	ADN HC	GCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCC

$= \frac{1}{2} (1 + \frac$	<u> </u>	To be controlled to the contro
		TGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGC
		TGCAGAGCTCCGGGCTGTACTAGCCTGGCTACC
		GTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACC AAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCT
		TCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATC
		GAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGC
		GCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCT
		GTTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGAT
		TTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTCGT
		GGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGT
		TCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCAC
		AACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTT
		CAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGAC
		GGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAG
		GAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACT
		TCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGC
		CAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATA
		CCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAG
		AACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGC
		TTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGA
		GTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGA
		CCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCT
		TCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGA
		GCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGT
		TCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTAC
		ACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
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
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFG
SEQ ID NO: 54	VL	QGTKVEIK
3	3	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTG
		AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAG
and the state of t		CTGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGG
THE		TAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCA
THIRD		GAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCT
		ACTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCT
		CTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGCGCAC
THE		TTCACCTTCACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTA
TO THE PARTY OF TH		GATATCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTAAC
SEO ID NO: 07	4 DNI \ //	AGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAG
SEQ ID NO: 97	ADN VL	GTCGAGATTAAG

	<u>.</u>	
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFG
		QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
		LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
		DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SEQ ID NO: 56	LC	SSPVTKSFNRGEC
		GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTG
		AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAG
		CTGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGG
		TAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCA
		GAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCT
		ACTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCT
		CTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAC
		TTCACCTTCACTACTCACCACCACCACCAC
		GATATCGCTACCTACTACTGTCAGACGACTAA
		AGCTACCCCTACACCTACCCTACCCCCCCCCCCCCCCCC
		GTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAG CGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCT
		GAAGAGCGCACCAGCGTGGTGTGCCTGC
		TGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTG
		CAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCG
		GCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGA
		CAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA
		CCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAG
		CATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCA
		GGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA
SEQ ID NO: 98	ADN LC	ACAGGGGCGAGTGC
BAP049-Clon-C HC	ADIN LO	
	HCDR1	TVAAALI
SEQ ID NO: 1 (Kabat)		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
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
SEQ ID NO: 38	VH	TGTGAYWGQGTTVTVSS

GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCTTCCTT GCAAGGGCTCTGCGTACACCTTCACCACCTACT GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCAGCCAG GGCCTGGAATGGATGGCAACATCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACCGAAGAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCCACCGCCAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGCCCCCGCAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG AGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCAC CCGGTGGACAACCGGCCACAGGCCCTTATTGGG SEQ ID NO: 90 ADN VH CCCAGGGGCACCACAGTGACCGGTTATTGGG SCCAGGGCACCACAGTGACCGGTCTTTTWM HWYRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGGAYWGGGTTVTVSSASTKGPSVPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAFEFLGGPSV FLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQLDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTPREEQTNSTYRVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPBNNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLIS SEQ ID NO: 91 HC GAAGTGCAGCTGGCGAGTCCTGCGGCAAGT GAAGAACCTTGGCGCCAGAGT GGATGCACTTGGACAGGCTACCACCTACT GGATGCACTTGGACAGGCTACCACCTACT GGATGCACTTGGACAGGCTACCACCTACT GGATGCACTTGGACAGGCTACCACCTACT GGATGCACTTGGACAGGCTACCACCTACT GGATGCACTTGGACAGGACA		MP.	
GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAG GGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGCCTCCCTG AGATCCGAGCACACGCGCACAGTGCC CCGGTGAACACCGCCGTGTACTACTGCCAC CCGGTGGACACCGCCGTGTACTACTGCCAC CCGGTGGACACCGCCCACGGCGCTTATTGGG SEQ ID NO: 90 ADN VH EVQLVQSGAEVKKPGESIRISCKGSCYTFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLPPKKPLTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFVPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS SEQ ID NO: 91 HC GAAGGCCTGGCGAGTCCCTGCGGAGTCCCT GCAAGGGCTCTGGCTCCCCCCACTACT GGATGCACTTGGCTGCCCCCACTACT GGATGCACTTGGGTGCACCTTCACCACCTACT GGATGCACTTGGGTGCAACATCTACCACCCTACT GGATGCACTTGGGTGCGACATCTCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCACCACCTACT AGAACAGAGTGACCATTCACCGCCGAAGTCC ACCCCCCCCTACATTGGAACTTCCTCCCGCCGAACTCC			GAAGTGCAGCTGGCAGTCTGGCGCCGAAGT
GGATGCACTGGGTGCAACAGGCTACCGGCCAG GGCCTGGAATGGATGGCAACATCTATCCTGG CACCGGGGGCTCCAACTTCCACCAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCGCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCCTG AGATCCGAGGACACCGCCGACAAGTCC CCGGTGGACAACCGGCCGTTATCGCAC CCGGTGGACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGG SEQ ID NO: 90 ADN VH GCCAGGGCACCACAGTGACCGTGCTCTT EVQLVOSGAEVKRPGESIRISCKGSCYTFTTVWM HWXQATGQLEWMGNIYPGTGGSNFDEKK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGJYSISSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPPVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS SEQ ID NO: 91 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGATCTCGCGCGAAGT GAAGAAGCCTTGGCGACACCTCCCCTG GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTACCACCCTACT GGATGCACTTGGGTGCACAGGCTACCGCCCAG GGCCTGGAATGGGTACCGCCCAG GGCCTGGAATGGAA			GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT
GGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGGTCC AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG AGATCCGAGGACACCGCCGTACATGCAC CCGGTGGACAACCGGCCGTGTACTATGGG SEQ ID NO: 90 ADN VH GCCAGGGCACCACAGTGCACCGCGTTCCTCT EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWVRQATGGGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEGFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LG GAAGTGCAGCTGGTGCAGCCCGCAAGT GAAGAAACCTGGCTGCGGATCTCCT GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTACACCTTCACCACCAAGTCC CACCGGCGGCTCCAACTTCGACCAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTTCA AGAACAGAGTGACCTTCACCCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT
CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG AGATCCGAGGGACACCGCCGTGTACTATGCAC CCGGTGGACAACCGGCACCAGGCCGCTTATTGGG GCCAGGGCACCACGTGACCCGTGTACTACTGGCC CCGGTGGACAACCGGCACCAGGCCCTTATTGGG GCCAGGGCACCACGTGACCGTGTCCTCT EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTWMM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVPPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFDEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAFELGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQYYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGPYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LG GAAGTGCAGCTGGTGCAGCTCTGCGGATCTCCT GCAAGGGCTCTGGCGAACGCTTCACCACCTACT GGATGCACCGTCTGGCGAACGCTTCACCACCTACT GGATGCACCGTCCAACGGTTCCACCGCCAA GGCCTGGAATGGATGGGCAACAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCAACGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCAACAGTCC ACCCGCCGCCGCCACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			GGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAG
AGAACAGAGTGACCATCACCGCCACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCTG AGATCCCAGGGACACCGCCGTGTACTACTGCAC CCGGTGGACAACCGGCCACAGGCGCTTATTGGG SEQ ID NO: 90 ADN VH GCCAGGGCACCACAGGGCGCTTTTYWM HWVRQATGGGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPFKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEPPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LG GAAGTGCAGCTGGTGAGTCTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGGTCCCCTCCGGGATCTCCT GCAAGGGCTCCAACTCTGCCGCCAAGT GAAGAACCTCGGCCGAAGGCTACCCGGCCAG GGCCTGGAATGGATGGCAACACTCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCACCACCTACT AGAACAGAGTGACCATCAACTCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCACCACCACAAGTCC ACCCCGCCGACAAGTCC ACCCCCCCCCC			GGCCTGGAATGGATGGCAACATCTATCCTGG
ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG AGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCAC CCGGTGGACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGG SEQ ID NO: 90 ADN VH GCCAGGGCACCACAGTGACCGTCTCTT EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTRPREQENSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS SEQ ID NO: 91 HC GAAGTGCAGCTGGTGCGAGTCCCTGCGAACTCTCCT GCAAGGCTCTGGCTACACCTTACCT GGATGCACTTGGCTACCCTACC			CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA
AGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCAC CCGGTGGACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGG GCCAGGGCACCACAGGCGCTTATTGGG GCCAGGGCACCACAGTGACCGTTCCTCT EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYIFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVPPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRYESKYGPPCPPPCPAPFELGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LG GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGTGCAGTCTCCTCGCGGATCTCCT GCAAGGGCTCTGGCTGCACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCAACGTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCTTACCCGCCCAG GGCCTGGAATGGATGCGACAGGCTTACCCGCCCAC GGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCCTCCCTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTC			AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC
SEQ ID NO: 90 ADN VH CCGGTGGACCACGGCCCTTATTGGG GCCAGGGCACCACAGTGACCGTTCCTCT EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQLEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LG GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGTGCGACTCCTCCT GCAAGGGCTCTGGCTACCCTCCTCT GGATGCACTTGGCTACCACCTTCCT GGATGCACTTGGCTACCACCTTCCT GGATGCACTTGGCTACCACCTTCCT GCACGGCGGCTCCCAACTTCTACCCACCACTACT AGAACAGAGTGACCATCACCGCCCGACAGTTCC ACCTCCACCGCCTACATTGGACGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG
SEQ ID NO: 90 ADN VH GCCAGGGCACCACAGTGACCGTGTCCTCT EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LG GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT GCAAGGGCTCTGACTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCCGCCAAG GGCCTGGAATGGATGGACACATCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			AGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCAC
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS SEQ ID NO: 91 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGTGCAGTCCTTCACCACCTACT GGATGCACTTCGGCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAG GGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			CCGGTGGACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGG
HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLIMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS SEQ ID NO: 91 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGACAGTCCCT GCAAGGGCTCTTCACCACCTACT GGATGCACTTGGGTCACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCAACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGTCCCTGCG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGACAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG	SEQ ID NO: 90	ADN VH	GCCAGGGCACCACAGTGACCGTGTCCTCT
NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS SEQ ID NO: 91 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTCCT GCAAGGGCTCTGGCGACACCTTCCT GGATGCACTGGGTGCACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCGACAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCCACCGCCGACAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCCACCGCCGACAAGTTCC ACCTCCACCGCCTACATGGACACTTCCCCCTG			EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS SEQ ID NO: 91 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAAGCCTGGCGAGTCTCCT GCAAGGGCTCTTGCCACCCTACT GGATGCACTTGGCACACATTCTACCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGACAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS SEQ ID NO: 91 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT GCAAGGGCTCTGGCTACCACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCAACTCTACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCAACTCTACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCAACTCTACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCAACTCTACCACCTACT AGAACAGAGTGACCACCTTCACCACCTACT AGAACAGAGTGACCATCCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATTCGACGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
TEPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS SEQ ID NO: 91 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTTCGCGCACACTTCT GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCACACTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCACACTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCACACTTCACCACCTACA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGACACTGCCCCCCCCCC			TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS
HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS SEQ ID NO: 91 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAAGTCCCTT GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCAACATCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCCGCCGACAAGTCC ACCTCCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS SEQ ID NO: 91 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTTGGCGCCCGAAGT GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCAACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAG GGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS SEQ ID NO: 91 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTC GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCAACACTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCGACACTCTCTCGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATTGGACGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATTGGACACTTCCCCCTG			HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS SEQ ID NO: 91 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTTCACCACCTACT GCAAGGGCTCTGGCGACACGTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCAACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCAACACTTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LG GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT GCAAGGGCTCTGGCGACCCTACCT GGATGCACTGGGTGCACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCGACACACTCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS SEQ ID NO: 91 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAG GGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
SEQ ID NO: 91 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGCGAAGT GCAAGGGCTCTGGCTCCCTCCT GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCAACACTCTATCCTGG GGCCTGGAATGGATGGCAACATCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
SEQ ID NO: 91 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAG GGCCTGGAATGGATGGCAACATCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAG GGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAG GGCCTGGAATGGATGGCAACATCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG	SEQ ID NO: 91	HC	LG
GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAG GGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			GAAGTGCAGCTGCAGTCTGGCGCCGAAGT
GGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAG GGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT
GGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT
CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			GGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAG
AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			GGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGG
ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG			CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA
			AGAACAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCC
SEQ ID NO: 92 ADN HC AGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCAC			ACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTG
	SEQ ID NO: 92	ADN HC	AGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCAC

	I	30301D1111135EE1ED74T1110QTD13111110
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQK
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
BAP049-Clon-C LC		
		CCCTGGGC
		ACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGT
		TCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC
		GTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACG
		GACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACC
		AACTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGC
		GGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAAC
		GTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGT
		ATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTG
		AGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAG
		CAGCAAGGCCAAGCACCTAGAGAGCCCC
		ACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTCCAAC AAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCAT
		CGTGCTGACCGTGCACCAGGACTGCAAC
		GAGCAGTTTAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC
		AGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAG
		GGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG
		GTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGA
		TGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGT
		TGTTCCTGTTCCCCCCAAGCCCAAGGACACCC
		CCCAGCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCG
		GAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCCCCCTG
		GCCCAGCAACACCCAGGTGGACCACAA
		ACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAA
		GCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCA GCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC
		CCTGACCAGGGGGTGCACACCTTCCCCGCCGT
	= = = = = = = = = = = = = = = = = = =	GAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGC
		GCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCC
		CCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCC
		CTACCAAGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCC
		GCCAGGGCACCACAGTGACCGTGTCCTCTGCTT
		CCGGTGGACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGG

anninganganannangangangangangangangangangang		GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCCAG
		TCCGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACA
		TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC
		AACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG
		AAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTA
		CTGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTC
		TAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTT
		TACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGA
		CGCCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTC
		CTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGT
SEQ ID NO: 99	ADN VL	GGAAATCAAG
		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
		QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
		LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
		DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SEQ ID NO: 68	LC	SSPVTKSFNRGEC
		GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCCAG
		TCCGTGACCCCAAAGAAAAGTGACCATCACA
EAST-		TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC
		AACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAG
		AAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCTA CTGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTC
		TAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGCCACCGACTT
		TACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGA
		CGCCGCCACTACTACTGCCAGAACGACTACTC
		CTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGT
		GGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCG
		TGTTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGA
		AGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTG
		AACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCA
		GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGC
		AACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACA
		GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACC
E MANAGEMENT AND		CTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCA
		CAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGG
SEQ ID NO: 100	ADN LC	GCCTGTCCAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAACA
	ADN LO	GGGGCGAGTGC
BAP049-Clon-D HC	LIODD4	TVAAALI
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

GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTCT GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGG GGCCTGGAATGCCTGGCAACATCTACCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCCACAGAAATCA AGAACAGGTTCACACATCTCACCGGGACAACTCAC AGAACAGGTTCACCATTCACCAGGACAATCA AGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGC GGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTACTGACC AGATGGACCACCGGAACCCGCCGTGTACTACTGTACC AGATGGACCACCGGAACCGGCCGCTATTGGGG SEQ ID NO: 101 ADN VH CCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCCTCC EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVPPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYPPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKRDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL SEQ ID NO: 102 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGGCAGTCTCCCT		e	
FTISRDNSKNTLYLQMINSLRAEDTAVYYCTRWTT GTGAYWGQGTTVTVSS GAAGAGCCTGGCGAAGT GAAGAAGCCTTGGCGCCCGAAGT GAAGAAGCCTTGGCGCCCGAAGT GAAGAAGCCTTGGCTCACCCCTCCT GCAAGGGCTCTGGCTACACCCTTCACCACCTCCT GGATGCACTTGGCTACACCTTCACCACCTCACT GGATGCACTGGATCCCGCGCAGTCCCCCTCTAGG GGCCTGGAATGCCTGGACACCTCCCCCTCTAGG GGCCTGGAATGGCTCCACACTTCACCACACACTCCA AGAACAGGTTCACCAACTTCACCAGAGAAGATTCA AGAACAAGCTTCACCAGAGAACACTCCCAC AGACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGC GGGCCGAGGACACTCCCCA AGACACCCGGAACCAGCGCGCCTATTGGGG CCAGGGGCACAACCAGTGACCCGTGTACTACTGTACC AGATGGACCACCGGGAACCAGTGCCCCC EVQLVQSGAEVKRPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIPPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYCTRWTT GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPPPCPPEPLGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVNNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSGEEMTKNQVSLTCLUKGGYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTCCT GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTCCT			EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
SEQ ID NO: 50 VH GTGAYWGQGTTVTVSS GAAGTGCAGCTGGCGCCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGGATCTCCT GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCCACCTACT GGATGCACTGGCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGATGCCTGGCGATCCCCCTCTAGG GGCCTGGAATGGCTGGGCAACATCTCACCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCACCACGAACATCA AGAACAGGTTCACCACTACACACACACACACACACACACA			HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR
GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCCCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTCT GCAAGGGCTCTGCCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGATCCCGCTCTAGG GGCCTGGAATGCCTGGCAACATCTCACCCTCAGG GGCCTGGAATGCCTGGCAACATCTCACCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCCACCAGATTCA AGAACACCCTGTACCTCTCCCGGGACAACTTCA AGAACACCCTGTACCTCCCCGGGACAACTCCA AGAACACCCTGTACCTGCAGAAACTCCCTGC GGGCCCGAGGACACCCGCCGTGTACTACTACCC AGATGGACCACCGGAACCCGCCGTGTACTACTGTACC AGATGGACCACCGGAACCCGCCCTATTGGGG SEQ ID NO: 101 ADN VH CCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCCTCC EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVPPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYPPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKRDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGCCGCAAGT GAAGAAGCCTGGCGCAGATCTCCCT			FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT
GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTCTG GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCT GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGG GGCCTGGAATGGCTGGGCAACATCTACCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTCA AGAACAGGTTCACCATCCACCACACACACACACACACACA	SEQ ID NO: 50	VH	GTGAYWGQGTTVTVSS
GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT GGATGCACTGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGG GGCCTGGAATGGCTGGGCAACATCTACCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGGTTCACCATCTCCCGGGACACATCTCAC AGAACACCCTGTACCTGCAGAGAAGTTCA AGAACACCCTGTACCTGCAGAGAGAGTACACTCCCG GGGCCGAGGACACCCCCGCGGACCACTCCCG GGGCCGAGGACACCCGCCGTGTACTACTGTGGG SEQ ID NO: 101 ADN VH CCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCCTCC EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWRQSPSRGLEWLGNIVPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL SEQ ID NO: 102 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT			GAAGTGCAGCTGGCAGTCTGGCGCCGAAGT
GGATGCACTGGATCCGGCAGTCCCCTCTAGG GGCCTGGAATGGCTGGGCAACATCTACCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACACGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCA AGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCCA AGAACACCCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGC GGGCCGAGGACCACCGCCGTGTACTACTGTACC AGATGGACCACCGCGGTGCACTATTGGGG CCAGGGGCACAACAGTGACCGTGTCCTCC EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIPPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGOP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL SEQ ID NO: 102 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGGAGTCCCTC			GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT
GGCCTGGAATGGCTGGGCAACATCTACCCTGG CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCA AGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGC GGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACC AGATGGACCACCGGCAGCTGTACTACTGTACC AGATGGACCACCGGAACCGGCGCCTATTGGGG SEQ ID NO: 101 ADN VH CCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCCTCC EVQLVQSGAEVKRPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWRQSPSRGLEWI.GNIPPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVPPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTCGCGGAAGT GAAGAAGCCTGGCGGAGTCCCCTGCGGAACT			GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT
CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA AGAACAGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCA AGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGC GGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACC AGATGGACCACCGGCAGTACTACTGGGG SEQ ID NO: 101 ADN VH CCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCCTCC EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWIRQSPSRGLEWILGNIPPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVPPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL SEQ ID NO: 102 HC GAAGAGCCTGGCGAGTCCCCTGCGGATCTCCT			GGATGCACTGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGG
AGAACAGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCA AGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGC GGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACC AGATGGACCACCGGAACCGGCGCCTATTGGGG SEQ ID NO: 101 ADN VH CCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCCTCC EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL SEQ ID NO: 102 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCCGGATCTCCT			GGCCTGGAATGGCTGGGCAACATCTACCCTGG
AGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGC GGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACC AGATGGACCACCGGAACCGGCGCCTATTGGGG SEQ ID NO: 101 ADN VH CCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCCTCC EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL SEQ ID NO: 102 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCTGCGGATCTCCT			CACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA
GGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACC AGATGGACCACCGGAACCGGCGCCTATTGGGG SEQ ID NO: 101 ADN VH CCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCCTCC EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT			AGAACAGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCA
AGATGGACCACCGGAACCGGCGCCTATTGGGG SEQ ID NO: 101 ADN VH EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL SEQ ID NO: 102 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT			AGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGC
SEQ ID NO: 101 ADN VH CCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCCTCC EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL SEQ ID NO: 102 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTTCCT			GGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACC
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL SEQ ID NO: 102 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT			AGATGGACCACCGGAACCGGCGCCTATTGGGG
HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL SEQ ID NO: 102 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGCAGATCTCCT	SEQ ID NO: 101	ADN VH	CCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCCTCC
FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL SEQ ID NO: 102 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGGAGTCCCTCCT			EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL SEQ ID NO: 102 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGCGAGTCCCT			HWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNR
SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL G GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGCGAGTCTCCT			FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL SEQ ID NO: 102 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCT			GTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST
KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL G GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCT			SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL SEQ ID NO: 102 HC G GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCT			FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL G GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCT			KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL G GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCT			FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL SEQ ID NO: 102 HC G GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCT			WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL G GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCT			HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL SEQ ID NO: 102 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCT			REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
SEQ ID NO: 102 HC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT			VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCT			DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL
GAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTCCT	SEQ ID NO: 102	HC	G
			GAAGTGCAGCTGGCAGTCTGGCGCCGAAGT
SEQ ID NO: 103 ADN HC GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT			GAAGAAGCCTGGCAGTCCCTGCGGATCTCCT
	SEQ ID NO: 103	ADN HC	GCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACT

$ = \frac{1}{2} \left\{ \begin{array}{ll} \frac{1}{2} \left($		GGATGCACTGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGG
		GGCCTGGAATGGCTGGGCAACATCTACCCTGG
		CACCGGCGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCA
		AGAACAGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCA
		AGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGC
		GGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACC
		AGATGGACCACCGGAACCGGCGCCTATTGGGG
		CCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCCTCCGCTTC
		TACCAAGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCC
		CTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCG
		CCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCG
		AGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCC
		CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTG
		CTGCAGAGCAGCCTGTACAGCCTGAGCAG
		CGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA
		CCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGC
		CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGA
		GAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCCCCCTGCCC
		AGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGT
		TCCTGTTCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGA
		TGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTG
		GTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGT
		CCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG
		TGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGAG
		CAGTTTAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTG
		CTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG
		CAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTCCAACAAGG
		GCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGC
		AAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGT
		CTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGATGA
		CCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGA
		AGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAG
		TGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTA
		CAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACG
		GCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGG
		ACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTT
		AGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA
		CCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCT
		GGGC
BAP049-Clon-D 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
<u> Бинтиничення подписывання при при при при при при при при при при</u>		

	2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
SEO ID NO. 70		OGTKVEIK
SEQ ID NO: 70	VL	
		GAGATCGTGCCACCCAGCCACCCTG
		TCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCC
		TGCAAGTCCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC
		AACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG
		AAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCTA
		CTGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTC
		TAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTT
		TACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGA
		CGCCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTC
		CTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGT
SEQ ID NO: 104	ADN VL	GGAAATCAAG
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
		QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
		LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
		DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SEQ ID NO: 72	LC	SSPVTKSFNRGEC
		GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTG
		TCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCC
		TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC
		AACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG
		AAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCTA
		CTGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTC
		TAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTT
		TACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGA
		CGCCGCCACCTACTGCCAGAACGACTACTC
		CTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGT
		GGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCG
		TGTTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGA
		AGAGCGGCACCGCCAGCGTGTGTCTGCTG
		AACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCA
		GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGC AACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACA
		GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACC
		CTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCA
		CAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGG
		GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACA
SEQ ID NO: 105	ADN LC	GGGGCGAGTGC
BAP049-Clon-E HC		
SEQ ID NO: 224 (combinación de		
Chothia/Kabat)	HCDR1	GYTFTTYWMH
		GYTFTTYWMH TYWMH
Chothia/Kabat)	HCDR1	

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
SEQ ID NO: 38	VH	TGTGAYWGQGTTVTVSS
		GAGGTGCAGCTGCAGTCAGGCGCCGAAGT
		GAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCT
		GTAAAGGTTCAGGCTACACCTTCACTACCTACT
		GGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAA
		GGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGG
		CACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAA
		GAATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTAC
annum		TAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAG
		ATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAG
in the state of th		GTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTC
SEQ ID NO: 95	ADN VH	AAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWM
		HWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFK
		NRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT
		TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS
		TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
		TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD
		HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
		FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
		NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
		PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
		AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
		VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
SEQ ID NO: 91	HC	LG

$\frac{1}{2}$		GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGT
		GAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCT
		GTAAAGGTTCAGGCTACACCTTCACTACCT
		GGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAA
		GGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGG
		CACCGGCGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAA
		GAATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTAC
		TAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAG
		ATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAG
		GTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTC
		AAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGC
		ACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCT
		TGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGC
		CCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGA
		GCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCC
		TGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGC
		TGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCG
		GTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACC
		AAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCT
		TCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATC
		GAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGC
		GCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCT
		GTTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGAT
		TTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGT
		GGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGT
		TCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCAC
		AACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTT
		CAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGAC
		GGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAG
		GAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACT
		TCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGC
		CAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATA
		CCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAG
		AACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGC
		TTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGA
		GTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGA
		CCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCT
		TCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGA
		GCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGT TCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTAC
SEQ ID NO: 96	ADN HC	ACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCCCTGGGA
BAP049-Clon-E 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

оправнявання на проделжения выправня выправня выправня выправня выправня выправня выправня выправня выправня в В применя выправня в	nannan wasan na 2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
SEQ ID NO: 70	VL	OGTKVEIK
SEQ ID NO. 70	V L	
		GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGGTACACCCTG
		AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAG
		CTGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTATCACGA
		TAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCA
		GAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTA CTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTC
		TAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACT
		TCACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGG
		ACGCCGCTACCTACTGTCAGAACGACTATA
		GCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGG
SEQ ID NO: 106	ADN VL	TCGAGATTAAG
SEQ ID NO. 100	ADIN VL	
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQK
		NFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSG
		SGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFG
		QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
		LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SEQ ID NO: 72	LC	SSPVTKSFNRGEC
OLG ID NO. 72	LO	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTG
		AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACCCTG
		CTGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGG
		TAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCA
		GAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTA
		CTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTC
		TAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACT
		TCACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGG
		ACGCCGCTACCTACTGTCAGAACGACTATA
		GCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGG
		TCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC
		GTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTG
		AAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCT
		GAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGC
		AGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGG
		CAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACA
		GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACC
		CTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCA
		TAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGG
		GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACA
SEQ ID NO: 107	ADN LC	GGGGCGAGTGC
BAP049 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
224 12 110. 100 (Masat)		AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
ULG 1D NO. TTU (NAVAL)	IIODU	IGGACIACIGGGAGGCIIAI

	nindahanana2	
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	TCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 115 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	GAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 118 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi 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-chi LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 115 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	GAACTTC
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	TCAAAAGAACTTCTTGACC
		TCCCCATCCACTACCCAATCT
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	[TGGGCATCCACTAGGGAATCT

	A 2	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	GAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum01 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-hum01 LC	115770111111111111111111111111111111111	
	# <u></u>	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAAGAACTTCTTGACC
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-hum02 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-hum02 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAAGAACTTCTTGACC
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-hum03 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTAGTGGTTCTAACTTCG
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	TGGACTACTGGGACGGAGCTTAT
BAP049-hum03 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAAGAACTTCTTGACC
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	TGGACTACTGGGACGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGAGCTTAT
BAP049-hum04 LC		
7		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAAGAACTTCTTGACC
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	TGGACTACTGGGACGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGAGCTTAT
BAP049-hum05 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG

nakkuntan kata kata kata kata kata kata kata	KARAMARAKAN	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	GAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGCATCC
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		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAAGAACTTCTTGACC
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-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		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAAGAACTTCTTGACC
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-hum08 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
accoming a managarang a managarang a managarang a managarang a managarang a managarang managarang managarang m	rannrannrrar	

SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGAGCTTAT
BAP049-hum08 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAAGAACTTCTTGACC
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-hum09 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-hum09 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAAGAACTTCTTGACC
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-hum10 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-hum10 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
วิณหากการทางเหตุการเหตุการเหตุการเหตุการเหตุการเหตุการเหตุการเหตุการเหตุการเหตุการเหตุการเหตุการเหตุการเหตุ	vn-E	

		AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	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	TGGACTACTGGGACGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGAGCTTAT
BAP049-hum11 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAAGAACTTCTTGACC
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	TGGACTACTGGGACGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGAGCTTAT
BAP049-hum12 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAAGAACTTCTTGACC
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
Internation		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-hum13 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 121 (Kabat)	LCDR1	TCAAAAGAACTTCTTAACC
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-hum14 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	ATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 223 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGAGCTTAC
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 223 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
BAP049-hum14 LC		
3		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAAGAACTTCTTGACC
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-hum15 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	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	TGGACTACTGGGACGGAGCTTAC
BAP049-hum15 LC		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAA
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
วิกายกรายกรายยกรายยกรายยกรายยกรายยกรายยกร	ent.	

aannaanaannistaanaasaanaanaanaanaanaanaanaanaanaanaana	KARIMARIMA	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	GAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum16 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATITATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG
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	TCAAAAGAACTTCTTGACC
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	TGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-Clon-A HC		
SEQ ID NO: 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
		AACATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC
SEQ ID NO: 123 (Kabat)	HCDR2	GACGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 124 (Kabat)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 126 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGCACCGGCGC
SEQ ID NO: 124 (Chothia)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
BAP049-Clon-A LC		
		AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAAC
SEQ ID NO: 127 (Kabat)	LCDR1	CAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
		TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAG
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
		AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTC
SEQ ID NO: 134 (Kabat)	HCDR2	GACGAGAAGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 135 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
	rannrannran d	

	himinhinhama2	12
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		
		AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAAT
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	LCDR1	CAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
		AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAA
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	LCDR1	GAACTTC
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
		AACATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC
SEQ ID NO: 123 (Kabat)	HCDR2	GACGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 124 (Kabat)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 126 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGCACCGGCGC
SEQ ID NO: 124 (Chothia)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
BAP049-Clon-C LC		
		AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAAC
SEQ ID NO: 127 (Kabat)	LCDR1	CAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
		TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAG
SEQ ID NO: 130 (Chothia)	LCDR1	AACTTC
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
5		AACATCTACCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC
SEQ ID NO: 144 (Kabat)	HCDR2	GACGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCCTAT
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 146 (Chothia)	HCDR2	TACCCTGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 145 (Chothia)	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCCTAT
BAP049-Clon-D LC		
		AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAAC
SEQ ID NO: 127 (Kabat)	LCDR1	CAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC

		TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAG			
SEQ ID NO: 130 (Chothia)	LCDR1	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			
		AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTC			
SEQ ID NO: 134 (Kabat)	HCDR2	GACGAGAAGTTTAAGAAT			
SEQ ID NO: 135 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC			
SEQ ID NO: 136 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC			
SEQ ID NO: 137 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC			
SEQ ID NO: 135 (Chothia) HCDR3		TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC			
BAP049-Clon-E LC					
		AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAAT			
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	LCDR1	CAGAAGAACTTCCTGACC			
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA			
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC			
		AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAA			
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	LCDR1	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	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGS	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAA			
(tipo a)	(SEQ ID NO: 147)	AAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTT CT (SEQ ID NO: 148)			
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAG AAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCT CT (SEQ ID NO: 149)			
		GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAG AAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTT CA (SEQ ID NO: 150)			
VHFW1 (tipo b)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS (SEQ ID NO: 151)	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC T (SEQ ID NO: 152)			

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) TGGATCCGGCAGTCCCCCCTCTAGGGGCCTGGAATGGC TGGGC (SEQ ID NO: 159)			
VHFW2 (tipo C)	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO: 160)	TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGG ATGGGT (SEQ ID NO: 161)			
VHFW3 (tipo a)	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC TR (SEQ ID NO: 162)	AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAG CCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCCGTGTATTACTGTACAAGA (SEQ ID NO: 163) AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCG CCTACATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCCGAGGACACC GCCGTGTACTACTGCACCCGG (SEQ ID NO: 164) AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCG CCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACAC CGCCGTCTACTACTGCACTAGG (SEQ ID NO: 165)			
VHFW3 (tipo b)	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CTR (SEQ ID NO: 166)	AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACG GCCGTGTATTACTGTACAAGA (SEQ ID NO: 167) AGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCT GTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACC GCCGTGTACTACTGTACCAGA (SEQ ID NO: 168)			

VHFW4	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 169)	TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC C (SEQ ID NO: 170) TGGGGCCAGGGCACCACAGTGACCGTGTCCTC T (SEQ ID NO: 171) TGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAG C (SEQ ID NO: 172) TGGGGCCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCCTC C (SEQ ID NO: 173)
VLFW1 (tipo a)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC (SEQ ID NO: 174)	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGT GACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGC (SEQ ID NO: 175) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCCAGTCCGT GACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGC (SEQ ID NO: 176)
VLFW1 (tipo b)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 177)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGC (SEQ ID NO: 178) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCACT GTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCCTGC (SEQ ID NO: 179) GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCT GAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGT (SEQ ID NO: 180)
VLFW1 (tipo C)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC (SEQ ID NO: 181)	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCGT CACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 182)
VLFW1 (tipo d)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC (SEQ ID NO: 183)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGT CACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 184)

VLFW1 (tipo e)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 185)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (SEQ ID NO: 186)
VLFW2 (tipo a)	WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 187)	TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTAT (SEQ ID NO: 188)
		TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGC TGATCTAC (SEQ ID NO: 189)
		TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGC TGATCTAC (SEQ ID NO: 190)
VLFW2	WYQQKPGKAPKLLIY	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCC
(tipo b)	(SEQ ID NO: 191)	TGATCTAT (SEQ ID NO: 192) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCCTAAGCTGC TGATCTAC (SEQ ID NO: 193)
VLFW2	WYLQKPGQSPQLLIY	TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCC
(tipo C)	(SEQ ID NO: 194)	TGATCTAT (SEQ ID NO: 195)
VLFW3	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATY	GGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGA
(tipo a)	YC (SEQ ID NO: 196)	CAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAA GATGCTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 197)
		GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCAC
		CGACTTTACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGG ACGCCGCCACCTACTACTGC (SEQ ID NO: 198)
		GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCA
		CCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAG GACGCCGCTACCTACTGT (SEQ ID NO: 199)
VLFW3	GIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYY	GGGATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAA
(tipo b)	FC (SEQ ID NO: 200)	CAGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAG
) (I = 10.00	CURCRECCOCCTECTITICS OF THE	GATGCTGCATATTACTTCTGT (SEQ ID NO: 201)
VLFW3 (tipo C)	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YC (SEQ ID NO: 202)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGCTGGAGCCTGAA
(upo C)	10 (SEQ ID NO. 202)	CAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAT GATTTTGCAACTTATTACTGT (SEQ ID NO: 203)
		GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCAC CGAGTTTACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGACG ACTTCGCCACCTACTACTGC (SEQ ID NO: 204)

VLFW3 (tipo d)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YC (SEQ ID NO: 205)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGA CAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAA GATATTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 206) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCA
		GATATCGCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAG GATATCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 207)
VLFW4	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 208)	TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 209)
		TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG (SEQ ID NO: 210) TTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
		(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	Secuencia de aminoácidos de la región constante de IgG4 mutante (S228P) (Numeración EU)
	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 YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG
	NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 212)
LC	Secuencia de aminoácidos de la región constante kappa humana RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 213)

HC	Secuencia de aminoácidos de la región constante de IgG4 mutante (S228P) que tiene enlazada una lisina (K) C-terminal (Numeración EU)
	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 YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG
	NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLG (SEQ ID NO: 214)
HC	IgG1 natural
	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
	GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
	PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
	STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE
	MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
	QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 215)
HC	Secuencia de aminoácidos de la región constante de IgG1 mutante (N297A) (Numeración EU)
	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
	GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
	PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA
	STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE
	MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 216)
	QQQIVI 363V WITEALTIWITT QK3E3E3FGK (3EQ ID NO. 210)
HC	Secuencia de aminoácidos de la región constante de IgG1 mutante (P329A) (Numeración EU)
	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
	GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
	PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVAVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
	STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE
	MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 217)
	QQQAY1365V MITERETIVITT QASESESI GAQSEQ ID NO. 217)

HC Secuencia de aminoácidos de la región constante de IgG1 mutante (L234A, L235A) (Numeración EU)

ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 218)

Kits terapéuticos

25

30

35

40

45

- 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.
- 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 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 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 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 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 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 cocristal de esta y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable.
 - 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, 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.

10

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

15

- 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.

25

30

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,

cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con 35 40

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. 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 gelatina blandas en las que el principio activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva.

50

45

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.

55

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

60

65

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 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 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-1). 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

5

10

20

25

30

35

40

45

50

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 A₂a. 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 hA2A.

Compuesto	Ki(nM)
Compuesto de fórmula (I) de la	12
presente invención	
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.

20

15

30

25

40

35

45

55

50

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.

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

5

10

15

20

25

40

45

50

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 µM), Compuesto A (1 µM), Compuesto B (1 µM), 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 µg del anticuerpo monoclonal humano contra el receptor de PD-L1 Grado Funcional Purificado 100 µg adquiridos de eBioscience, n.º 16-5983-82) (10 mg/mL) y el anticuerpo anti-PD-1 (100 μg 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-y 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 IFNg) en algunas de las muestras, y la combinación mejoró la función de TIL (determinada midiendo la concentración de IFNg) de manera aditiva. Se determinó IFNg (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.

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 IFNg) 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 IFNg 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.

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 (TNFa) y MIP1b. Esto se considera una clara señal de estimulación inmunitaria de los linfocitos infiltrantes presentes en los tumores.

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.

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.

- 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.
- 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

(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).

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
<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
                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
Asn
<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 3
```

```
Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
<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
<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
                5
<210> 6
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<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
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
```

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala 115 <210> 7 <211> 351 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético caggtccagc tgcagcaacc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60 120 tectgcaagg egtetggeta cacatteace acttactgga tgcactgggt gaggcagagg cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180 gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240 atgeaceteg ceageetgae atetgaggae tetgeggtet attactgtae aagatggaet 300 actgggacgg gagcttattg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351 <210> 8 <211> 117 <212> PRT <213> Secuencia artificial <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 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr 20 Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe 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 85	Leu Thr	Ser Glu	Asp Ser 90	Ala Val	Tyr Tyr 95	Cys	
Thr Arg Trp	Thr Thr	Gly Thr	Gly Ala 105		Gly Gln	Gly Thr 110	Leu	
Val Thr Val	Ser Ala							
<210> 9 <211> 351 <212> ADN <213> Secue	ncia art	ificial						
<220> <223> Descr	ipción d	de la se	cuencia	artific	ial: Pol	inucleót	ido sint	ético
<400> 9 caggtccagc	tgcagcagt	tc tgggt	ctgag ct	ggtgaggc	ctggaget	ttc agtga	aagetg	60
tcctgcaagg	cgtatggat	ta cacat	tcacc ac	ttactgga	tgcactg	ggt gaggo	cagagg	120
cctggacaag	gccttgagt	tg gattg	gaaat at	ttatcctg	gtactggf	tgg ttcta	acttc	180
gatgagaagt	tcaaaaaca	ag gacct	cactg ac	tgtagaca	catcctc	cac cacaç	geetae	240
atgcacctcg	ccagcctga	ac atctg	aggac to	tgcggtct	attactg	tac aagat	ggact	300
actgggacgg	gagcttatt	tg gggcc	aaggg ac	tctggtca	ctgtctc	tgc a		351
<210> 10 <211> 17 <212> PRT <213> Secue	ncia art	ificial						
<220> <223> Descr	ipción d	de la se	cuencia	artific:	ial: Pép	tido sir	ntético	
<400> 10 Lys Ser Ser 1	Gln Ser 5	Leu Leu	Asp Ser	Gly Asn	Gln Lys	Asn Phe 15	Leu	
Thr								
<210> 11 <211> 7 <212> PRT <213> Secue	ncia art	ificial						
<220> <223> Descr	ipción d	de la se	cuencia	artific	ial: Pép	tido sir	ntético	
<400> 11 Trp Ala Ser 1	Thr Arg	Glu Ser						
∠210\ 12								

```
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 12
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr
<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
<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 14
Trp Ala Ser
<210> 15
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 15
Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys
<210> 16
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
<400> 16
```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser 1 5	Pro Ser Ser Leu 10	Thr Val Thr Ala 15	Gly
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys 20	: Lys Ser Ser Gln 25	Ser Leu Leu Asp 30	Ser
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Let 35	Thr Trp Tyr Gln	Gln Lys Pro Gly 45	Gln
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe 50 55	e Trp Ala Ser Thr	Arg Glu Ser Gly	Val
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser	: Gly Ser Val Thr 75	Asp Phe Thr Leu	Thr 80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu 85	ı Asp Leu Ala Val 90	Tyr Tyr Cys Gln 95	Asn
Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr	Phe Gly Gly Gly 105	Thr Lys Leu Glu 110	Ile
Lys			
<210> 17 <211> 339 <212> ADN <213> Secuencia artificial			
<220> <223> Descripción de la se	ecuencia artific	ial: Polinucleó	tido sintético
<400> 17 gacattgtga tgacccagtc tccat	.cctcc ctgactgtga	cagcaggaga gaag	gtcact 60
atgagetgea agtecagtea gagte	tgtta gacagtggaa	atcaaaagaa cttc	ttgacc 120
tggtaccagc agaaaccagg gcago	ctcct aaactgttga	tcttctgggc atcc	actagg 180
gaatetgggg teeetgateg ettea	cagge agtggatetg	taacagattt cact	ctcacc 240
atcagcagtg tgcaggctga agacc	tggca gtttattact	gtcagaatga ttat	agttat 300
ccgtgcacgt tcggaggggg gacca	agctg gaaataaaa		339
<210> 18 <211> 117 <212> PRT <213> Secuencia artificial			
<220> <223> Descripción de la se	ecuencia artific	ial: Polipéptid	o sintético
<400> 18			

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 ttctaacttc 180
gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240
atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct 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

Gln 1	Val	Gln	Leu	Gln 5	Gln	Pro	Gly	Ser	Glu 10	Leu	Val	Arg	Pro	Gly 15	Ala
Ser	Val	Lys	Leu 20	Ser	Сув	Lys	Ala	Ser 25	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr 30	Thr	Tyr
Trp	Met	His 35	Trp	Val	Arg	Gln	Arg 40	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Ile
Gly	Asn 50	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr 55	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe 60	Asp	Glu	Lys	Рhе
Lys 65	Asn	Arg	Thr	Ser	Leu 70	Thr	Val	Asp	Thr	Ser 75	Ser	Thr	Thr	Ala	Tyr 80
Met	His	Leu	Ala	Ser 85	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp 90	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
Thr	Arg	Trp	Thr 100	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala 105	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly 110	Thr	Thr
Val	Thr	Val 115	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr 120	Lys	Gly	Pro	Ser	Val 125	Phe	Pro	Leu
Ala	Pro 130	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr 135	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala 140	Ala	Leu	G1y	Cys
Leu 145	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe 150	Pro	Glu	Pro	Val	Thr 155	Val	Ser	Trp	Asn	Ser 160
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser 165	Gly	Val	His	Thr	Phe 170	Pro	Ala	Val	Leu	G1n 175	Ser
Ser	Gly	Leu	Tyr 180	Ser	Leu	Ser	Ser	Val 185	Val	Thr	Val	Pro	Ser 190	Ser	Ser
Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn

	195					200					205						
Thr Lys 210	Val	Asp	Lys	Arg	Val 215	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly 220	Pro	Pro	Cys	Pro			
Pro Cys 225	Pro	Ala	Pro	Glu 230	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro 235	Ser	Val	Phe	Leu	Phe 240			
Pro Pro	Lys	Pro	Lys 245	Asp	Thr	Leu	Met	Ile 250	Ser	Arg	Thr	Pro	G1u 255	Val			
Thr Cys	Val	Val 260	Val	Asp	Val	Ser	Gln 265	Glu	Asp	Pro	Glu	Val 270	Gln	Phe			
Asn Trp	Tyr 275	Val	Asp	Gly	Val	Glu 280	Val	His	Asn	Ala	Lys 285	Thr	Lys	Pro			
Arg Glu 290	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser 295	Thr	Tyr	Arg	Val	Val 300	Ser	Val	Leu	Thr			
Val Leu 305	His	Gln	Asp	Trp 310	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu 315	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val 320			
Ser Asn	Lys	Gly	Leu 325	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu 330	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys 335	Ala			
Lys Gly	Gln	Pro 340	Arg	Glu	Pro	Gln	Val 345	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro 350	Ser	Gln			
Glu Glu	Met 355	Thr	Lys	Asn	Gln	Val 360	Ser	Leu	Thr	Суѕ	Leu 365	Val	Lys	Gly			
Phe Tyr 370	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala 375	Val	Glu	Trp	Glu	Ser 380	Asn	Gly	Gln	Pro			
Glu Asn 385	Asn	Tyr	Lys	Thr 390	Thr	Pro	Pro	Val	Leu 395	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser 400			
Phe Phe	Leu	Tyr	Ser 405	Arg	Leu	Thr	Val	Asp 410	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln 415	Glu			
Gly Asn	Val	Phe 420	Ser	Суз	Ser	Val	Met 425	His	Glu	Ala	Leu	His 430	Asn	His			
Tyr Thr	Gln 435	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu 440	Ser	Leu	Gly	Lys							
<210> 2	1																
<211> 1																	
<212> Al		ncia	art	ifi	cial												
200																	
<220> <223> Do	accn	inci	ón í	ام ا اما	3 50	CHER	ncia	ant	ific	ial.	Do.	linu	റിമറ്	tido	cin+	átic	_
\J/ D	- 2 - 1	$\tau h c \tau$	J11 (~ L	u 30	Cuci	.ста	ui L	- 1	Tal.		- ± 11U		CIUU	2111	$-c_{\perp}c_{\perp}$	J

<400> 21						
caggtccagc	tgcagcagcc	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	tatgaggtat	attactgtac	aagatggact	300
actgggacgg	gagcttattg	gggccagggc	accaccgtga	acgtgtcata	cgcttccacc	360
aagggcccat	ccgtcttccc	cctggcgccc	tgctccagga	gcacctccga	gagcacagcc	420
gccctgggct	gcctggtcaa	ggactacttc	cccgaaccgg	tgacggtgtc	gtggaactca	480
ggcgccctga	ccagcggcgt	gcacaccttc	ccggctgtcc	tacagtcctc	aggactctac	540
teceteagea	gcgtggtgac	cgtgccctcc	agcagcttgg	gcacgaagac	ctacacctgc	600
aacgtagatc	acaagcccag	caacaccaag	gtggacaaga	gagttgagtc	caaatatggt	660
ccccatgcc	caccgtgccc	agcacctgag	ttcctggggg	gaccatcagt	cttcctgttc	720
cccccaaaac	ccaaggacac	tctcatgatc	tcccggaccc	ctgaggtcac	gtgcgtggtg	780
gtggacgtga	gccaggaaga	ccccgaggtc	cagttcaact	ggtacgtgga	tggcgtggag	840
gtgcataatg	ccaagacaaa	gccgcgggag	gagcagttca	acagcacgta	ccgtgtggtc	900
agcgtcctca	ccgtcctgca	ccaggactgg	ctgaacggca	aggagtacaa	gtgcaaggtg	960
tccaacaaag	gactacagta	ctccatcgag	aaaaccatct	ccaaagccaa	agggcagccc	1020
cgagagccac	aggtgtacac	cctgccccca	tcccaggagg	agatgaccaa	gaaccaggtc	1080
agcctgacct	gcctggtcaa	aggcttctac	cccagcgaca	tegeegtgga	gtgggagagc	1140
aatgggcagc	cggagaacaa	ctacaagacc	acgcctcccg	tgctggactc	cgacggctcc	1200
ttetteetet	acagcagget	aaccgtggac	aagagcaggt	ggcaggaggg	gaatgtcttc	1260
teatgeteeg	tgatgcatga	ggctctgcac	aaccactaca	cacagaagag	cctctccctg	1320
tctctgggta	aa					1332

<210> 22

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 22

Gln 1	Val	Gln	Leu	Gln 5	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu 10	Leu	Val	Arg	Pro	Gly 15	Ala		
Ser	Val	Lys	Leu 20	Ser	Суз	Lys	Ala	Ser 25	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr 30	Thr	Tyr		
Trp	Met	His 35	Trp	Val	Arg	Gln	Arg 40	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Ile		
Gly	Asn 50	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr 55	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe 60	Asp	Glu	Lys	Phe		
Lys 65	Asn	Arg	Thr	Ser	Leu 70	Thr	Val	Asp	Thr	Ser 75	Ser	Thr	Thr	Ala	Tyr 80		
Met	His	Leu	Ala	Ser 85	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp 90	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys		
Thr	Arg	Trp	Thr 100	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala 105	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly 110	Thr	Thr		
Val	Thr	Val 115	Ser	Ser													
<216 <211 <212 <213	.> 35 !> A[51	ncia	art	ific	ial											
<228 <223		escr	ipci	ón c	le la	se	cuen	cia	arti	fici	ial:	Pol	inuc	leót	:ido	sinte	ético
)> 23 gtcca		gcaç	gcagt	a tç	gggto	ctgaç	g ctç	ggtga	iggc	ctg	gaget	tc a	agtga	aget	g	60
tect	gcaa	agg o	egtet	gget	a ca	catt	caco	e act	tact	gga	tgca	actgo	ıgt ç	gaggo	agag	g	120
ccto	gaca	aag q	gaatt	gagt	g ga	attg	gaaat	att	tato	ctg	gtad	tggt	gg t	tcta	actt	С	180
gatç	gagaa	agt t	caaa	aaaca	ag ga	accto	cacto	g act	gtaç	jaca	cato	cctco	cac o	cacaç	jecta	С	240
atgo	acct	cg o	ccago	ectga	ac at	ctga	aggad	e tet	gegg	jtct	atta	actgt	ac a	agat	ggac	t	300
acto	ggad	egg (gagct	tatt	g gg	gcca	agggo	c acc	cacco	gtga	ccgt	gtc	etc o	2			351
<216 <211 <212 <213	.> 1: !> PF	13	ncia	art	:ific	ial											
<228		escr	ipci	ón c	le la	se(cuen	cia	arti	fici	ial:	Pol	ipép	tido	sin	tétio	0
<400)> 24	4															

Asp 1	Ile	Val	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Leu	Thr	Val	Thr	Ala 15	Gly		
Glu	Lys	Val	Thr 20	Met	Ser	Cys	Lys	Ser 25	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu 30	Asp	Ser		
Gly	Asn	Gln 35	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr 40	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys 45	Pro	Gly	Gln		
Pro	Pro 50	Lys	Leu	Leu	Ile	Phe 55	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg 60	Glu	Ser	Gly	Val		
Pro 65	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly 70	Ser	Gly	Ser	Val	Thr 75	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr 80		
Ile	Ser	Ser	Val	Gln 85	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala 90	Val	Tyr	Tyr	Сув	Gln 95	Asn		
Asp	Tyr	Ser	Tyr 100	Pro	Сув	Thr	Phe	Gly 105	Gln	Gly	Thr	Lys	Val 110	Glu	Ile		
Lys																	
<211 <212)> 25 .> 33 !> AE !> Se	39 DN	ncia	art	:ific	ial											
<228		escr	ipci	ón d	le la	sed	cuen	cia	arti	.fici	ial:	Pol	inuc	leót	ido	sint	ético
)> 25 ittgt		gaco	ccagt	e to	cato	ected	e etç	jacto	gtga	cago	agga	ıga ç	gaagg	jtcac	:t	60
atga	igato	jca a	agtco	cagto	ca ga	gtct	gtta	a gad	agto	gaa	atca	aaaq	gaa d	ettet	tgac	sc .	120
tggt	acca	agc a	agaaa	accaç	gg gc	ageo	etect	: aaa	ctgt	tga:	tctt	ctg	jgc a	atcca	ctag	ığ	180
gaat	ctgg	ggg t	cacat	gato	eg et	tcac	caggo	c agt	ggat	ctg	taac	agat	tt (cacto	tcac	:c	240
atca	ıgcaç	jtg t	gcaç	gete	ja aç	jacct	ggca	a gtt	tatt	act	gtca	ıgaat	:ga t	tata	ıgtta	it	300
aagt	gcac	gt t	cggd	ccaaç	gg ga	ccaa	aggto	g gaa	atca	aa							339
<216 <211)> 26 .> 22																
<212 <213			ncia	art	ific	ial											
<228		escr	ipci	ón d	le la	sed	cuen	cia	arti	fici	ial:	Pol	ipép	tido	sir	ntéti	со
<400)> 26	5															

Asp 1	Ile	Val	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Leu	Thr	Val	Thr	Ala 15	Gly	
Glu	Lys	Val	Thr 20	Met	Ser	Cys	Lys	Ser 25	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu 30	Asp	Ser	
G1y	Asn	Gln 35	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr 40	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys 45	Pro	G1y	Gln	
Pro	Pro 50	Lys	Leu	Leu	Ile	Phe 55	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg 60	Glu	Ser	Gly	Val	
Pro 65	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly 70	Ser	Gly	Ser	Val	Thr 75	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr 80	
Ile	Ser	Ser	Val	Gln 85	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala 90	Val	Tyr	Tyr	Cys	G1n 95	Asn	
Asp	Tyr	Ser	Tyr 100	Pro	Сув	Thr	Phe	Gly 105	Gln	Gly	Thr	Lys	Val 110	Glu	Ile	
Lys	Arg	Thr 115	Val	Ala	Ala	Pro	Ser 120	Val	Phe	Ile	Phe	Pro 125	Pro	Ser	Asp	
Glu	Gln 130	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr 135	Ala	Ser	Val	Val	Сув 140	Leu	Leu	Asn	Asn	
Phe 145	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala 150	Lys	Val	Gln	Trp	Lys 155	Val	Asp	Asn	Ala	Leu 160	
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser 165	Gln	Glu	Ser	Val	Thr 170	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys 175	Asp	
Ser	Thr	Tyr	Ser 180	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu 185	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala 190	Asp	Tyr	
Glu	Lys	His 195	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys 200	Glu	Val	Thr	His	Gln 205	Gly	Leu	Ser	
Ser	Pro 210	Val	Thr	Lys	Ser	Phe 215	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys 220					
<216																
<211		_														
<213	3> Se	ecue	ncia	art	ific	ial										
<226)>															
<223	3> De	escr	ipci	ón d	le la	sec	cuen	cia	arti	fici	ial:	Pol	inuc	leót	ido	sintético
<400)> 27	7														

gacattgtga tgacccagtc	tecatectec o	ctgactgtga	cagcaggaga	gaaggtcact	60
atgagetgea agtecagtea	gagtetgtta g	gacagtggaa	atcaaaagaa	cttcttgacc	120
tggtaccagc agaaaccagg	gcagcctcct a	aaactgttga	tettetggge	atccactagg	180
gaatctgggg tccctgatcg	cttcacaggc a	agtggatctg	taacagattt	cactctcacc	240
atcagcagtg tgcaggctga	agacctggca g	gtttattact	gtcagaatga	ttatagttat	300
ccgtgcacgt tcggccaagg	gaccaaggtg g	gaaatcaaac	gtacggtggc	tgcaccatct	360
gtetteatet teeegeeate	tgatgagcag t	ttgaaatetg	gaactgeete	tgttgtgtgc	420
ctgctgaata acttctatcc	cagagaggcc a	aaagtacagt	ggaaggtgga	taacgccctc	480
caatcgggta actcccagga	gagtgtcaca g	gagcaggaca	gcaaggacag	cacctacage	540
ctcagcagca ccctgacgct	gagcaaagca g	gactacgaga	aacacaaagt	ctacgcctgc	600
gaagtcaccc atcagggcct	gagetegeee g	gtcacaaaga	gcttcaacag	gggagagtgt	660
<210> 28					
<400> 28 000					
<210> 29					
<400> 29 000					
<210> 30 <211> 444 <212> PRT <213> Secuencia arti	ficial				
(213) Secuencia arci	IICIAI				
<220> <223> Descripción de	la secuenci	a artifici	.al: Polipé	ptido sintético)
<400> 30 Gln Val Gln Leu Gln G 1 5	ln Ser Gly Se	er Glu Leu 10	Val Arg Pro	o Gly Ala 15	
Ser Val Lys Leu Ser C	ys Lys Ala Se 25		Thr Phe Thi	c Thr Tyr	

Trp	Met	His 35	Trp	Val	Arg	Gln	Arg 40	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Ile
Gly	Asn 50	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr 55	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe 60	Asp	Glu	Lys	Phe
Lys 65	Asn	Arg	Thr	Ser	Leu 70	Thr	Val	Asp	Thr	Ser 75	Ser	Thr	Thr	Ala	Tyr 80
Met	His	Leu	Ala	Ser 85	Leu	Thr	Ser	Glu	А вр 90	Ser	Ala	Val	Туг	Туг 95	Cys
Thr	Arg	Trp	Thr 100	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala 105	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly 110	Thr	Thr
Val	Thr	Val 115	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr 120	Lys	Gly	Pro	Ser	Val 125	Phe	Pro	Leu
Ala	Pro 130	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr 135	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala 140	Ala	Leu	Gly	Cys
Leu 145	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe 150	Pro	Glu	Pro	Val	Thr 155	Val	Ser	Trp	Asn	Ser 160
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser 165	Gly	Val	His	Thr	Phe 170	Pro	Ala	Val	Leu	Gln 175	Ser
Ser	Gly	Leu	Туг 180	Ser	Leu	Ser	Ser	Val 185	Val	Thr	Val	Pro	Ser 190	Ser	Ser
Leu	Gly	Thr 195	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys 200	Asn	Val	Asp	His	Lys 205	Pro	Ser	Asn
Thr	Lys 210	Val	Asp	Lys	Arg	Val 215	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly 220	Pro	Pro	Cys	Pro
Pro 225	Сув	Pro	Ala	Pro	Glu 230	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro 235	Ser	Val	Phe	Leu	Phe 240
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys 245	Asp	Thr	Leu	Met	I1e 250	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu 255	Val
Thr	Cys	Val	Val 260	Val	Asp	Val	Ser	Gln 265	Glu	Asp	Pro	Glu	Val 270	Gln	Phe
Asn	Trp	Tyr 275	Val	Asp	Gly	Val	Glu 280	Val	His	Asn	Ala	Lys 285	Thr	Lys	Pro

Arg	Glu 290	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser 295	Thr	Tyr	Arg	Val	Val 300	Ser	Val	Leu	Thr		
Val 305	Leu	His	Gln	Asp	Trp 310	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu 315	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val 320		
Ser	Asn	Lys	Gly	Leu 325	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu 330	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys 335	Ala		
Lys	Gly	Gln	Pro 340	Arg	Glu	Pro	Gln	Val 345	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro 350	Ser	Gln		
Glu	Glu	Met 355	Thr	Lys	Asn	Gln	Val 360	Ser	Leu	Thr	Суѕ	Leu 365	Val	Lys	Gly		
Phe	Tyr 370	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala 375	Val	Glu	Trp	Glu	Ser 380	Asn	Gly	Gln	Pro		
Glu 385	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr 390	Thr	Pro	Pro	Val	Leu 395	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser 400		
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser 405	Arg	Leu	Thr	Val	Asp 410	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln 415	Glu		
Gly	Asn	Val	Phe 420	Ser	Сув	Ser	Val	Met 425	His	Glu	Ala	Leu	His 430	Asn	His		
Tyr	Thr	Gln 435	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu 440	Ser	Leu	Gly	Lys						
<216																	
<211	.> 13 !> AD																
			ncia	art	ific	ial											
<220 <223		escr	ipci	ón d	le la	sec	cuen	cia	arti	fici	ial:	Pol	inuc	leót	:ido	sinté	tico
<400 cago			gcaç	gcagt	ia to	ggto	etgaç	getç	ggtga	aggc	ctgg	jaget	tc a	agtga	agct	g	60
tect	gcaa	agg (gtet	gget	a ca	catt	caco	e act	tact	gga	tgca	actgo	ıgt ç	gaggo	cagag	ıā	120
ccto	gaca	aag q	gaatt	gagt	og ga	ıttgo	gaaat	t att	tato	ctg	gtad	tggt	.gg t	tcta	actt	c	180
gatç	gagaa	ıgt t	caaa	aaaca	ag ga	cct	cacto	g act	gtaç	jaca	cato	ecte	cac c	cacaç	jecta	ıc	240
atgo	acct	cg o	ccago	cctga	ac at	ctga	ıggad	tct	gegg	gtct	atta	ectgt	ac a	agat	ggac	:t	300
acto	ggad	egg (gagct	tatt	g gg	gcca	agggo	c acc	cacco	gtga	ccgt	gtc	etc o	gatt	ccac	:c	360

```
aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc
                                                                       420
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca
                                                                       480
ggegeeetga ecageggegt geacacette eeggetgtee taeagteete aggaetetae
                                                                       540
tocctcagca gogtggtgac ogtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc
                                                                       600
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt
                                                                       660
cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc
                                                                       720
                                                                       780
cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg
                                                                       840
gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc
                                                                       900
agogtectea cogtectgea coaggactgg ctgaacggea aggagtacaa gtgcaaggtg
                                                                       960
tocaacaaag gootocogto otocatogag aaaaccatot ocaaagccaa agggcagcoo
                                                                      1020
cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc
                                                                      1080
agectgaect geetggteaa aggettetae eecagegaea tegeegtgga gtgggagage
                                                                      1140
aatgggcage eggagaacaa etacaagace aegeeteeeg tgetggacte egaeggetee
                                                                      1200
ttetteetet acagcagget aaccgtggae aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtette
                                                                      1260
teatgeteeg tgatgeatga ggetetgeae aaccactaca cacagaagag ceteteeetg
                                                                      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
                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
<210> 34
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
```

<223>	De	scr	ipci	ón d	e la	sed	cuen	cia	arti	fici	al:	Pol	ipép	tido	sir	ıtét:	ico	
<400> Asp I 1			Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Leu	Thr	Val	Thr	Ala 15	Gly			
Glu L	ıys	Val	Thr 20	Met	Ser	Cys	Lys	Ser 25	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu 30	Asp	Ser			
Gly A	sn	Gln 35	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr 40	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys 45	Pro	Gly	Gln			
Pro P 5	ro i0	Lys	Leu	Leu	Ile	Phe 55	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg 60	Glu	Ser	Gly	Val			
Pro A 65	sp	Arg	Phe	Thr	Gly 70	Ser	Gly	Ser	Val	Thr 75	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr 80			
Ile S	er	Ser	Val	Gln 85	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala 90	Val	Tyr	Tyr	Сув	Gln 95	Asn			
Asp T	'yr	Ser	Tyr 100	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly 105	Gln	Gly	Thr	Lys	Val 110	Glu	Ile			
Lys																		
<210> <211> <212> <213>	33 AD	9 N	ncia	art	ific	ial												
<220> <223>		scr	ipci	ón d	e la	sec	cuen	cia	arti	fici	lal:	Pol	inuc	leót	ido	sin	téti	.co
<400> gacat			gaco:	cagt	c to	cato	ectec	c ctç	gacto	ıtga	cago	cagga	ıga ç	gaago	gtcac	et		60
atgag	rctg	ca a	ıgtac	agto	a ga	ıgtct	gtta	a gad	agto	gaa	atca	aaaq	gaa o	sttet	tgac	cc	:	120
tggta	cca	gc a	ıgaaa	ccaç	ia ad	agco	tact	aaa	ctgt	tga	tctt	ctgo	igc a	atcca	ıctaç	1g		180
gaatc	tgg	gg t	acat	gato	g ct	tcac	aggo	c agt	ggat	ctg	taac	agat	tt d	cacto	ctcac	cc	:	240
atcag ccgta	_	_		-	_			_			gtca	ıgaat	ga t	tata	igtta	it		300 339
<210> <211> <212> <213>	22 PR	:0 :T	ncia	art	ific	ial												
<220> <223>		scr	ipci	ón d	e la	sed	cuen	cia	arti	fici	al:	Pol	ipép	tido	sir	ntét:	ico	
<400>	36	,																

Asp 1	Ile	Val	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Leu	Thr	Val	Thr	Ala 15	Gly		
Glu	Lys	Val	Thr 20	Met	Ser	Cys	Lys	Ser 25	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu 30	Asp	Ser		
Gly	Asn	Gln 35	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr 40	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys 45	Pro	Gly	Gln		
Pro	Pro 50	Lys	Leu	Leu	Ile	Phe 55	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg 60	Glu	Ser	Gly	Val		
Pro 65	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly 70	Ser	Gly	Ser	Val	Thr 75	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr 80		
Ile	Ser	Ser	Val	Gln 85	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala 90	Val	Tyr	Tyr	Cys	G1n 95	Asn		
Asp	Tyr	Ser	Tyr 100	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly 105	Gln	Gly	Thr	Lys	Val 110	Glu	Ile		
Lys	Arg	Thr 115	Val	Ala	Ala	Pro	Ser 120	Val	Phe	Ile	Phe	Pro 125	Pro	Ser	Asp		
Glu	Gln 130	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr 135	Ala	Ser	Val	Val	Cys 140	Leu	Leu	Asn	Asn		
Phe 145	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala 150	Lys	Val	Gln	Trp	Lys 155	Val	Asp	Asn	Ala	Leu 160		
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser 165	Gln	Glu	Ser	Val	Thr 170	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys 175	Asp		
Ser	Thr	Tyr	Ser 180	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu 185	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala 190	Asp	Tyr		
Glu	Lys		Lys	Val	Tyr	Ala		Glu	V al	Thr	His		Gly	Leu	Ser		
Ser	Pro 210	195 Val	Thr	Lys	Ser	Phe 215	200 Asn	Arg	Gly	Glu	Cys 220	205					
<210 <211 <212 <213	.> 66 !> A[50 DN	ncia	art	ific	ial											
<220 <223		escr	ipci	ón d	e la	a sed	cuen	cia	arti	fici	ial:	Pol	inuc	leót	ido	sintéti	co
<400			•														
\+00	,, 5	,															

gacattgtga	tgacccagtc	tecatectec	ctgactgtga	cagcaggaga	gaaggtcact	60
atgagctgca	agtccagtca	gagtctgtta	gacagtggaa	atcaaaagaa	cttcttgacc	120
tggtaccagc	agaaaccagg	gcagcctcct	aaactgttga	tcttctgggc	atccactagg	180
gaatctgggg	tccctgatcg	cttcacaggc	agtggatctg	taacagattt	cactctcacc	240
atcagcagtg	tgcaggctga	agacctggca	gtttattact	gtcagaatga	ttatagttat	300
ccgtacacgt	tcggccaagg	gaccaaggtg	gaaatcaaac	gtacggtggc	tgcaccatct	360
gtcttcatct	tecegecate	tgatgagcag	ttgaaatctg	gaactgcctc	tgttgtgtgc	420
ctgctgaata	acttctatcc	cagagaggcc	aaagtacagt	ggaaggtgga	taacgccctc	480
caatcgggta	actcccagga	gagtgtcaca	gagcaggaca	gcaaggacag	cacctacage	540
ctcagcagca	ccctgacgct	gagcaaagca	gactacgaga	aacacaaagt	ctacgcctgc	600
gaagtcaccc	atcagggcct	gagetegeee	gtcacaaaga	gcttcaacag	gggagagtgt	660
<210> 38 <211> 117 <212> PRT <213> Secue	encia artif	icial				
<220> <223> Descr	ripción de	la secuenc	ia artifici	ial: Polipé	ptido sintético	
<400> 38 Glu Val Gln 1	Leu Val G	n Ser Gly 1	Ala Glu Val 10	Lys Lys Pro	o Gly Glu 15	
Ser Leu Arg	Ile Ser Cy		Ser Gly Tyr	Thr Phe Th	r Thr Tyr	

20 25 30

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

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>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintéti	co
<400> 39 gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc	60
teetgtaagg gttetggeta cacatteace aettaetgga tgeactgggt gegacaggee	120
actggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc	180
gatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac	240
atggagetga geageetgag atetgaggae aeggeegtgt attaetgtae aagatggaet	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 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 50	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr 55	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe 60	Asp	Glu	Lys	Phe
Lys 65	Asn	Arg	Val	Thr	Ile 70	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser 75	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr 80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser 85	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Туr 95	Суз
Thr	Arg	Trp	Thr 100	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala 105	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly 110	Thr	Thr
Val	Thr	Val 115	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr 120	Lys	Gly	Pro	Ser	Val 125	Phe	Pro	Leu
Ala	Pro 130	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr 135	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala 140	Ala	Leu	G1y	Cys
Leu 145	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe 150	Pro	Glu	Pro	Val	Thr 155	Val	Ser	Trp	Asn	Ser 160
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser 165	Gly	Val	His	Thr	Phe 170	Pro	Ala	Val	Leu	G1n 175	Ser
Ser	Gly	Leu	Tyr 180	Ser	Leu	Ser	Ser	Val 185	Val	Thr	Val	Pro	Ser 190	Ser	Ser
Leu	Gly	Thr 195	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys 200	Asn	Val	Asp	His	Lys 205	Pro	Ser	Asn
Thr	Lys 210	Val	Asp	Lys	Arg	Val 215	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly 220	Pro	Pro	Cys	Pro
Pro 225	Сув	Pro	Ala	Pro	Glu 230	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro 235	Ser	Val	Phe	Leu	Phe 240
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys 245	Asp	Thr	Leu	Met.	Ile 250	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu 255	Val
Thr	Сув	Val	Val 260	Val	Asp	Val	Ser	Gln 265	Glu	Asp	Pro	Glu	Val 270	Gln	Phe
Asn	Trp	Tyr 275	Val	Asp	Gly	Val	Glu 280	Val	His	Asn	Ala	Lys 285	Thr	Lys	Pro
Arg	Glu 290	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr

Val 305	Leu	His	Gln	Asp	Trp 310	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu 315	Tyr	Lys	Сув	Lys	Val 320	
Ser	Asn	Lys	Gly	Leu 325	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu 330	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys 335	Ala	
Lys	Gly	Gln	Pro 340	Arg	Glu	Pro	Gln	Val 345	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro 350	Ser	Gln	
Glu	Glu	Met 355	Thr	Lys	Asn	Gln	Val 360	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu 365	Val	Lys	Gly	
Phe	Tyr 370	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala 375	Val	Glu	Trp	Glu	Ser 380	Asn	Gly	Gln	Pro	
Glu 385	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr 390	Thr	Pro	Pro	Val	Leu 395	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser 400	
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser 405	Arg	Leu	Thr	Val	Asp 410	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln 415	Glu	
Gly	Asn	Val	Phe 420	Ser	Сув	Ser	Val	Met 425	His	Glu	Ala	Leu	His 430	Asn	His	
Tyr	Thr	Gln 435	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu 440	Ser	Leu	Gly	Lys					
<216)> 4:	L														
	l> 13															
	2> A[2 > S		ncia	ant	ific	ial										
\21.	,, 50	cuc	пста	art	.1110	.141										
<226					_						_					
<223	3> De	escr	ipci	ón d	le la	sec	cuen	cia	arti	fici	ial:	Pol	inuc	leót	ido	sintético
)> 4:															- 60
															aggat	
															caggo	
															actt	
															gccta	
atg	gagct	ga q	gcago	cctga	ag at	ctga	iggad	c acq	gaca	gtgt	atta	actgt	ac a	aagat	ggac	
															ccac	
															acago	
gcc	ctgg	get (geeto	ggtca	aa go	acta	ctto	c ccc	cgaac	ccgg	tgad	eggte	gtc (gtgga	aacto	ta 480

ggcgccctga	ccagcggcgt	gcacacette	ccggctgtcc	tacagteete	aggactctac	540
teceteagea	gcgtggtgac	cgtgccctcc	agcagcttgg	gcacgaagac	ctacacctgc	600
aacgtagatc	acaagcccag	caacaccaag	gtggacaaga	gagttgagtc	caaatatggt	660
cccccatgcc	caccgtgccc	agcacctgag	ttcctggggg	gaccatcagt	cttcctgttc	720
cccccaaaac	ccaaggacac	tctcatgatc	teceggacee	ctgaggtcac	gtgcgtggtg	780
gtggacgtga	gccaggaaga	ccccgaggtc	cagttcaact	ggtacgtgga	tggcgtggag	840
gtgcataatg	ccaagacaaa	gccgcgggag	gagcagttca	acagcacgta	ccgtgtggtc	900
agcgtcctca	ccgtcctgca	ccaggactgg	ctgaacggca	aggagtacaa	gtgcaaggtg	960
tccaacaaag	gcctcccgtc	ctccatcgag	aaaaccatct	ccaaagccaa	agggcagccc	1020
cgagagccac	aggtgtacac	cctgccccca	teceaggagg	agatgaccaa	gaaccaggtc	1080
agcctgacct	gcctggtcaa	aggcttctac	cccagcgaca	tcgccgtgga	gtgggagagc	1140
aatgggcagc	cggagaacaa	ctacaagacc	acgcctcccg	tgctggactc	cgacggctcc	1200
ttcttcctct	acagcaggct	aaccgtggac	aagagcaggt	ggcaggaggg	gaatgtcttc	1260
teatgeteeg	tgatgcatga	ggctctgcac	aaccactaca	cacagaagag	cctctccctg	1320
tetetgggta	aa					1332
<210> 42 <211> 113 <212> PRT <213> Secur	encia artif	Ficial				

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

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

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile 105

Lys

<210> 43

<211> 339 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintétic	co
<400> 43 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 1	20
tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 1	80
gaatctgggg tcccatcaag gttcagcggc agtggatctg ggacagaatt cactctcacc 2	240
atcagcagcc tgcagcctga tgattttgca acttattact gtcagaatga ttatagttat	300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 3	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	

Ile Ser Se	r Leu	Gln 85	Pro	Asp	Asp	Phe	Ala 90	Thr	Tyr	Tyr	Сув	Gln 95	Asn	
Asp Tyr Se	r Tyr 100	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly 105	Gln	Gly	Thr	Lys	Val 110	Glu	Ile	
Lys Arg Th		Ala	Ala	Pro	Ser 120	Val	Phe	Ile	Phe	Pro 125	Pro	Ser	Asp	
Glu Gln Le 130	u Lys	Ser	Gly	Thr 135	Ala	Ser	Val	Val	Cys 140	Leu	Leu	Asn	Asn	
Phe Tyr Pr 145	o Arg	Glu	A la 150	Lys	Val	Gln	Trp	Lys 155	Val	Asp	Asn	Ala	Leu 160	
Gln Ser Gl	y Asn	Ser 165	Gln	Glu	Ser	Val	Thr 170	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys 175	Asp	
Ser Thr Ty	r Ser 180	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu 185	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala 190	Asp	Tyr	
Glu Lys Hi 19	_	Val	Tyr	Ala	Cys 200	Glu	Val	Thr	His	Gln 205	Gly	Leu	Ser	
Ser Pro Va 210	l Thr	Lys	Ser	Phe 215	Asn	Arg	Gly	Glu	Сув 220					
<210> 45 <211> 660 <212> ADN <213> Secu	encia	art	ific	ial										
<220> <223> Desc	ripci	ón d	e la	sec	cuen	cia	arti	fici	ial:	Pol	inuc	leót	ido	sintético
<400> 45 gaaattgtgt	tgaca	acagt	c to	cago	caco	c ctç	gtett	tgt	ctcc	caggo	ıga a	aagaq	recae	c 60
ctctcctgca	agtc	cagto	a ga	igtet	gtta	a gad	cagto	ggaa	atca	aaaq	gaa (sttst	tgac	c 120
tggtaccago	agaaa	accto	ıg co	aggo	etece	ago	gatao	ctca	tcta	attgg	gc a	atcca	ctag	g 180
gaatctgggg	tccca	atcaa	ıg gt	tcaç	cggc	agt	ggat	ctg	ggad	agaa	att o	cacto	tcac	c 240
atcagcagco	tgcaç	gaato	ja to	gattt	tgce	act	tatt	act	gtca	agaat	ga t	tata	igtta	£ 300
ccgtacacgt	tagga	ccaaç	ig ga	ccaa	iggto	g gaa	atca	aaac	gtad	ggto	ggc 1	gcad	catc	£ 360
gtetteatet	teceç	gccat	c tç	gatga	ıgcaç	; ttç	gaaat	ctg	gaad	etgeo	etc 1	gttg	rtgtg	c 420
ctgctgaata	actto	ctato	c ca	ıgaga	iggco	: aaa	igtac	cagt	ggaa	aggto	gga t	aaco	rccct	c 480
caatcgggta ctcagcagca			_					-	_		_		_	
gaagtcaccc	atcaç	ggco	et ga	ıgcto	geed	gto	cacaa	aga	gctt	caac	ag (gggag	gagtg	t 660
<210> 46 <211> 113														

<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								
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 gacatecaga tgacecagte tecatectee etgtetgeat etgtaggaga cagagteace 6								
atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 12								
tggtaccage agaaacetgg ecaggeteec aggeteetea tetattggge atecaetagg gaatetggga teceaecteg atteagtgge agegggtatg gaacagattt tacceteaca 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								

<400> 48

Asp 1	Ile	Gln	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Leu	Ser	Ala	Ser	Val 15	Gly		
Asp	Arg	Val	Thr 20	Ile	Thr	Cys	Lys	Ser 25	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu 30	Asp	Ser		
Gly	Asn	Gln 35	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr 40	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys 45	Pro	Gly	Gln		
Ala	Pro 50	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr 55	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg 60	Glu	Ser	Gly	Ile		
Pro 65	Pro	Arg	Phe	Ser	Gly 70	Ser	Gly	Tyr	Gly	Thr 75	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr 80		
Ile	Asn	Asn	Ile	Glu 85	Ser	Glu	Asp	Ala	Ala 90	Tyr	Tyr	Phe	Cys	G1n 95	Asn		
Asp	Tyr	Ser	Tyr 100	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly 105	Gln	Gly	Thr	Lys	Val 110	Glu	Ile		
Lys	Arg	Thr 115	Val	Ala	Ala	Pro	Ser 120	Val	Phe	Ile	Phe	Pro 125	Pro	Ser	Asp		
Glu	Gln 130	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr 135	Ala	Ser	Val	Val	Cys 140	Leu	Leu	Asn	Asn		
Phe 145	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala 150	Lys	Val	Gln	Trp	Lys 155	Val	Asp	Asn	Ala	Leu 160		
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser 165	Gln	Glu	Ser	Val	Thr 170	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys 175	Asp		
Ser	Thr	Tyr	Ser 180	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu 185	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala 190	Asp	Tyr		
Glu	Lys	His 195	Lys	Val	Туг	Ala	Сув 200	Glu	Val	Thr	His	Gln 205	Gly	Leu	Ser		
Ser	Pro 210	Val	Thr	Lys	Ser	Phe 215	Asn	Arg	Gly	Glu	С у s 220						
	L> 66 2> AD	50 DN	ncia	art	ific	ial											
<228		escr	ipci	ón d	e la	a sed	cuen	cia	arti	fici	ial:	Pol	inuc	leót	ido	sintéti	ico
<400)> 49	Ð															

gacatecaga tgacecagte tecatectee etgtetgeat etgtaggaga cagagteace	60
atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc	120
tggtaccagc agaaacctgg ccaggeteec aggeteetea tetattggge atccactagg	180
gaatctggga tcccacctcg attcagtggc agcgggtatg gaacagattt taccctcaca	240
attaataaca tagaatetga ggatgetgea tattaettet gteagaatga ttatagttat	300
cogtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct	360
gtetteatet teeegeeate tgatgageag ttgaaatetg gaactgeete tgttgtgtge	420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc	480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc	540
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc	600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt	660
<pre><210> 50 <211> 117 <212> PRT <213> Secuencia artificial </pre> <pre><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</pre>)
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	

<210> 51

Val Thr Val Ser Ser 115

<210> 51 <211> 351 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>	
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintét	1CO
<400> 51 gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc	60
g-ry-g-rygg-g-rygg-g-g-g-g	•
tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc	120
ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat 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> 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 Tyr 20 25 30	

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

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 sintét	ico
<400> 53	60
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc	120
teetgtaagg gttetggeta cacatteace acttactgga tgeactggat eaggeagtee ccategagag geettgagtg getgggtaat atttateetg gtactggtgg ttetaaette	180
gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact	300
actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc	360

aagggcccat	ccgtcttccc	cctggcgccc	tgctccagga	gcacctccga	gagcacagcc	420
gccctgggct	gcctggtcaa	ggactacttc	cccgaaccgg	tgacggtgtc	gtggaactca	480
ggcgccctga	ccagcggcgt	gcacaccttc	caggatgtaa	tacagtcctc	aggactctac	540
tccctcagca	gcgtggtgac	cgtgccctcc	agcagcttgg	gcacgaagac	ctacacctgc	600
aacgtagatc	acaagcccag	caacaccaag	gtggacaaga	gagttgagtc	caaatatggt	660
cccccatgcc	caccgtgccc	agcacctgag	ttcctggggg	gaccatcagt	cttcctgttc	720
cccccaaaac	ccaaggacac	tctcatgatc	tcccggaccc	ctgaggtcac	gtgcgtggtg	780
gtggacgtga	gccaggaaga	ccccgaggtc	cagttcaact	ggtacgtgga	tggcgtggag	840
gtgcataatg	ccaagacaaa	dccdcdddad	gagcagttca	acagcacgta	ccgtgtggtc	900
agcgtcctca	ccgtcctgca	ccaggactgg	ctgaacggca	aggagtacaa	gtgcaaggtg	960
tccaacaaag	gactacagta	ctccatcgag	aaaaccatct	ccaaagccaa	agggcagccc	1020
cgagagccac	aggtgtacac	cctgccccca	tcccaggagg	agatgaccaa	gaaccaggtc	1080
agcctgacct	gcctggtcaa	aggcttctac	cccagcgaca	tcgccgtgga	gtgggagagc	1140
aatgggcagc	cggagaacaa	ctacaagacc	acgeeteeeg	tgctggactc	cgacggctcc	1200
ttetteetet	acagcaggct	aaccgtggac	aagagcaggt	ggcaggaggg	gaatgtcttc	1260
tcatgctccg	tgatgcatga	ggctctgcac	aaccactaca	cacagaagag	cctctccctg	1320
tctctgggta	aa					1332
<210> 54						

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<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

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

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

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

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 85	Pro Glu Asp Ile Ala 90	Thr Tyr Tyr Cys Gln 95	Asn
Asp Tyr Ser Tyr Pro	Tyr Thr Phe Gly Gln 105	Gly Thr Lys Val Glu 110	Ile
Lys			
<210> 55 <211> 339 <212> ADN <213> Secuencia art	cificial		
<220>	de la secuencia arti	ficial: Polinucleót	tido sintático
•	de la secuencia al ci	TICIAI. POIINUCIEO	.iuo sintetico
<400> 55 gaaattgtgt tgacacagt	te tecagecace etgtett	tgt ctccagggga aagaq	gccacc 60
ctctcctgca agtccagt	ca gagtctgtta gacagtg	ggaa atcaaaagaa cttct	tgacc 120
tggtatcagc agaaacca	gg gaaageteet aagetee	tga tctattgggc atcca	actagg 180
gaatctgggg tcccatca	ag gttcagtgga agtggat	ctg ggacagattt tactt	tcacc 240
atcagcagee tgeageete	ga agatattgca acatatt	act gtcagaatga ttata:	agttat 300
ccgtacacgt tcggccaa	gg gaccaaggtg gaaatca	ıaa	339
<210> 56 <211> 220 <212> PRT <213> Secuencia art	cificial		
<220>		C'. '. 1. D. 1'. (. 1 ' 1.	
<223> Descripcion (de la secuencia arti	.Ticial: Polipeptido	Sintetico
<400> 56 Glu Ile Val Leu Thr 1 5	Gln Ser Pro Ala Thr 10	Leu Ser Leu Ser Pro 15	Gly
Glu Arg Ala Thr Leu 20	Ser Cys Lys Ser Ser 25	Gln Ser Leu Leu Asp 30	Ser
Gly Asn Gln Lys Asn 35	Phe Leu Thr Trp Tyr 40	Gln Gln Lys Pro Gly 45	Lys
Ala Pro Lys Leu Leu 50	Ile Tyr Trp Ala Ser 55	Thr Arg Glu Ser Gly	Val

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

65	70	75		80
Ile Ser Ser Leu	ı Gln Pro Glu Asp 85	Ile Ala Thr 90	Tyr Tyr Cys Gl 95	
Asp Tyr Ser Tyr 100	Pro Tyr Thr Phe	Gly Gln Gly 105	Thr Lys Val Gl	u Ile
Lys Arg Thr Val	. Ala Ala Pro Ser 120		Phe Pro Pro Se	er Asp
Glu Gln Leu Lys 130	Ser Gly Thr Ala 135	Ser Val Val	Cys Leu Leu As 140	sn Asn
Phe Tyr Pro Arg	Glu Ala Lys Val 150	Gln Trp Lys 155	-	a Leu 160
Gln Ser Gly Asn	Ser Gln Glu Ser 165	Val Thr Glu 170	Gln Asp Ser Ly	-
Ser Thr Tyr Ser 180	Leu Ser Ser Thr	Leu Thr Leu 185	Ser Lys Ala As 190	sp Tyr
Glu Lys His Lys 195	Val Tyr Ala Cys 200		His Gln Gly Le	eu Ser
Ser Pro Val Thr 210	Lys Ser Phe Asn 215	Arg Gly Glu	Cys 220	
<210> 57 <211> 660 <212> ADN <213> Secuencia	a artificial			
<220> <223> Descripci	ión de la secuer	ncia artific	ial: Polinucle	ótido sintético
<400> 57 gaaattgtgt tgac	acagto tocagocac	c ctgtctttgt	ctccagggga aag	gagecace 60
ctctcctgca agtc	cagtca gagtctgtt	a gacagtggaa	atcaaaagaa ctt	cttgacc 120
tggtatcagc agaa	accagg gaaagctcc	t aagctcctga	tctattgggc atc	cactagg 180
gaatetgggg teee	atcaag gttcagtgg	a agtggatetg	ggacagattt tac	tttcacc 240
atcagcagcc tgca	gcctga agatattgc	a acatattact	gtcagaatga tta	tagttat 300
	ccaagg gaccaaggt gccatc tgatgagca			
ctgctgaata actt	ctatcc cagagaggc	c aaagtacagt	ggaaggtgga taa	egecete 480
caatcgggta actc	ccagga gagtgtcac	a gagcaggaca	gcaaggacag cac	ectacage 540
ctcagcagca ccct	gacget gageaaage	a gactacgaga	aacacaaagt cta	egeetge 600
gaagtcaccc atca	gggeet gagetegee	c gtcacaaaga	gcttcaacag ggg	gagagtgt 660

<210; <211; <212; <213;	> 11	L3 RT	ncia	art	ific	ial											
<220; <223;		escr	ipci	ón d	e la	sec	cuen	cia	arti	fici	al:	Pol	ipép	tido	sin	téti	со
<400	> 58	3															
Asp :	Ile	Val	Met	Thr 5	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser 10	Leu	Pro	Val	Thr	Pro 15	Gly		
Glu 1	Pro	Ala	Ser 20	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser 25	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu 30	Asp	Ser		
Gly A	Asn	Gln 35	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr 40	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys 45	Pro	Gly	Gln		
Ala I	Pro 50	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr 55	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg 60	Glu	Ser	Gly	Val		
Pro 8	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly 70	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr 75	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr 80		
Ile s	Ser	Ser	Leu	Glu 85	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala 90	Thr	Tyr	Tyr	Cys	G1n 95	Asn		
Asp !	Tyr	Ser	Tyr 100	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly 105	Gln	Gly	Thr	Lys	Val 110	Glu	Ile		
Lys																	
<210; <211; <212; <213;	> 33 > AD	39 DN	ncia	art	ific	ial											
<220 <223		escr	ipci	ón d	e la	sec	cuen	cia	arti	fici	al:	Pol	inuc	leót	ido	sint	ético
<4002 gatat			· dace	rcacta	a to	cact	ctcc	· ctc	TO COO	rt ca	cccc	rtaas	nga c	reedo	cctc	C	60
atct																	120
tggta	acca	ige a	gaaa	ccto	ig co	aggo	tece	ago	jetec	etca	tcta	ttgg	igc a	tcca	ctag	g	180
gaato	ctgg	ıgg t	acco	tcga	ıg gt	tcaç	rtggc	: agt	:ggat	ctg	ggac	agat	tt c	acct	ttac	С	240
atcaç	gtag	rcc t	ggaa	gete	ra ag	atgo	tgca	aca	tatt	act	gtca	ıgaat	ga t	tata	igtta	t	300
ccgta	acac	gt t	.cggc	caaç	ıg ga	ccaa	ıggtç	gaa	atca	ıaa							339
<210; <211; <212; <213;	> 22 > PF	20 RT	ncia	art	ific	ial											

<220>

<223	> De	escr:	ipci	ón d	e la	sed	cuen	cia	arti	fici	ial:	Pol	ipép	tido	sir	ntéti	со	
)> 60 Ile		Met	Thr 5	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser 10	Leu	Pro	Val	Thr	Pro 15	Gly			
Glu	Pro	Ala	Ser 20	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser 25	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu 30	Asp	Ser			
Gly	Asn	Gln 35	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr 40	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys 45	Pro	Gly	Gln			
Ala	Pro 50	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr 55	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg 60	Glu	Ser	Gly	Val			
Pro 65	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly 70	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr 75	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr 80			
Ile	Ser	Ser	Leu	Glu 85	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala 90	Thr	Tyr	Tyr	Cys	G1n 95	Asn			
Asp	Tyr	Ser	Tyr 100	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly 105	Gln	Gly	Thr	Lys	Val 110	Glu	Ile			
Lys	Arg	Thr 115	Val	Ala	Ala	Pro	Ser 120	Val	Phe	Ile	Phe	Pro 125	Pro	Ser	Asp			
Glu	Gln 130	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr 135	Ala	Ser	Val	Val	Cys 140	Leu	Leu	Asn	Asn			
145	_		-		Ala 150 Gln	_			_	155		_			160			
Ser					Ser			_				_		_	Tyr			
Glu	Lys	His 195	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys 200	Glu	Val	Thr	His	Gln 205	Gly	Leu	Ser			
Ser	Pro 210	Val	Thr	Lys	Ser	Phe 215	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys 220							
<210 <211 <212 <213	.> 66 !> A[50 DN	ncia	art	ific	ial												
<220 <223		escr:	ipci	ón d	e la	sed	cuen	cia	arti	fici	ial:	Pol	inuc	leót	ido	sint	étio	СО
<400	> 61	L																

gata	ıttgt	ga 1	tgaco	caga	ic to	ccact	ctcc	ctç	geeeg	gtca	cccc	tgga	ıga (gccgg	jecte	С	60
atct	ccto	jca a	agtco	agto	a ga	ıgtct	gtta	gad	cagto	ggaa	atca	aaaq	jaa (cttct	tgac	C	120
tggt	acca	igc a	agaaa	accto	là co	aggo	ctccc	agç	gatao	ctca	tcta	ıttgo	igc a	atcca	ctag	g	180
gaat	ctgg	igg 1	tacac	etega	ıg gt	tcaç	gtggc	agt	ggat	ctg	ggad	cagat	tt (cacct	ttac	С	240
atca	ıgtaç	jec 1	tggaa	igcto	ra aç	gatgo	etgca	aca	atatt	act	gtca	ıgaat	ga	ttata	igtta	t	300
ccgt	acac	gt 1	tagga	caag	ig ga	accaa	aggtg	gaa	aatca	aaac	gtac	ggtg	gc 1	tgcac	catc	t	360
gtct	tcat	ct 1	tacag	ccat	c to	gatga	agcag	ttç	gaaat	ctg	gaac	etgec	etc 1	tgttg	gtgtg	c	420
ctgo	tgaa	ıta a	actto	ctato	c ca	agaga	iggco	aaa	agtac	cagt	ggaa	iggto	ıga 1	taacq	jecet	С	480
caat	cggg	gta a	actco	cago	ra ga	ıgtgt	caca	. gaç	gcago	jaca	gcaa	aggac	ag	cacct	acag	c	540
ctca	ıgcaç	jca (ccctg	gaege	t ga	ıgcaa	agca	gad	stace	gaga	aaca	acaaa	igt (ctaco	jcctg	c	600
gaag	tcac	cc a	atcaç	ggcc	t ga	agcto	egaca	gto	cacaa	aaga	gctt	caac	ag	gggag	gagtg	t	660
<211 <212)> 62 .> 11 !> PF !> Se	L3 RT	ncia	art	ific	ial											
<220 <223		escr	ipci	ón d	e la	sed	cuend	cia	arti	fici.	ial:	Pol	ipép	otido	sin	tétic	0
)> 62 Ile	_	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly		
1 Glu	Arg	Ala	Thr 20	5 Leu	Ser	Cys	Lys	Ser 25	10 Ser	Gln	Ser	Leu	Leu 30	15 Asp	Ser		
Gly	Asn	Gln 35	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr 40	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys 45	Pro	Gly	Lys		
Ala	Pro 50	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr 55	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg 60	Glu	Ser	Gly	Val		
Pro 65	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly 70	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr 75	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr 80		
Ile	Ser	Ser	Leu	Glu 85	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala 90	Thr	Tyr	Tyr	Сув	Gln 95	Asn		
Asp	Tyr	Ser	Tyr 100	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly 105	Gln	Gly	Thr	Lys	Val 110	Glu	Ile		
Lys																	

<210> 63 <211> 339 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 63	
gaaattgtgt tgacacagte tecagecace etgtetttgt etecagggga aagagecace	60
ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 1	20
tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 1	80
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 2	40
atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 3	00
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 3	39
<210> 64	
<211> 220	
<212> PRT	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético	
<400> 64 Classification with the company of the co	
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	

Glu	Arg	Ala	Thr 20	Leu	Ser	Cys	Lys	Ser 25	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu 30	Asp	Ser			
Gly	Asn	Gln 35	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr 40	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys 45	Pro	Gly	Lys			
Ala	Pro 50	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr 55	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg 60	Glu	Ser	Gly	Val			
Pro 65	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly 70	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr 75	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr 80			
Ile	Ser	Ser	Leu	Glu 85	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala 90	Thr	Tyr	Tyr	Сув	Gln 95	Asn			
Asp	Tyr	Ser	Tyr 100	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly 105	Gln	Gly	Thr	Lys	Val 110	Glu	Ile			
Lys	Arg	Thr 115	Val	Ala	Ala	Pro	Ser 120	Val	Phe	Ile	Phe	Pro 125	Pro	Ser	Asp			
Glu	Gln 130	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr 135	Ala	Ser	Val	Val	Cys 140	Leu	Leu	Asn	Asn			
Phe 145	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala 150	Lys	Val	Gln	Trp	Lys 155	Val	Asp	Asn	Ala	Leu 160			
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser 165	Gln	Glu	Ser	Val	Thr 170	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys 175	Asp			
Ser	Thr	Tyr	Ser 180	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu 185	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala 190	Asp	Tyr			
Glu	Lys	His 195	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys 200	Glu	Val	Thr	His	Gln 205	Gly	Leu	Ser			
Ser	Pro 210	Val	Thr	Lys	Ser	Phe 215	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys 220							
<216 <211																		
<212	?> A[ON	_															
<213	s> Se	ecue	ncia	art	ific	ial												
<220 <223		escr	ipci	ón d	le la	a sed	uen	cia	arti	fici	ial:	Pol	inuc	leót	ido	sint	étio	co
<400)> 6!	5																
		-																

gaaa	ıttgt	gt 1	tgaca	acagt	c to	cago	cacc	ctç	gtett	tgt	ctcc	caggo	lga a	aagaq	Jecae	C	60
ctct	ccto	jca a	agtco	agto	a ga	ıgtct	gtta	gad	cagto	gaa	atca	aaaag	raa o	ettet	tgac	C	120
tggt	atca	agc a	agaaa	accag	ig ga	aago	ctcct	aaq	gatao	tga	tcta	attgg	igc a	atcca	ctag	3	180
gaat	ctgg	ggg 1	tacac	etega	ıg gt	tcaç	gtggc	agt	ggat	ctg	ggad	cagat	tt d	cacct	ttac	c	240
atca	ıgtaç	jec 1	ggaa	igcto	ja aç	gatgo	ctgca	aca	atatt	act	gtca	agaat	ga t	tata	igttat	t	300
ccgt	acac	egt 1	cggc	caaq	ià de	accaa	aggto	gaa	atca	aac	gtac	eggte	rgc t	gcac	catc	t	360
gtct	tcat	ct 1	tacag	ccat	c to	gatga	agcag	, tto	gaaat	ctg	gaad	tgcc	tc t	gtto	gtgtgd	c	420
ctgo	tgaa	ıta a	actto	ctato	c ca	agaga	iggcc	: aaa	agtac	agt	ggaa	aggto	rga t	aacq	ccct	C	480
caat	cggg	gta a	actco	cago	ja ga	ıgtgt	caca	gaç	gcago	gaca	gcaa	aggac	ag o	cacct	acago	c	540
ctca	ıgcaç	gca (cacto	gaege	et ga	igcaa	agca	gad	ctaco	gaga	aaca	acaaa	igt d	ctacç	geetge	e	600
gaaç	rtcac	ccc a	atcaç	ggcc	t ga	igata	gaac	gto	cacaa	aga	gctt	caac	ag q	gggag	gagtgt	Ł	660
<220 <223	.> 11 !> PF !> Se	13 RT ecue	ncia ipci				cuenc	cia	arti	fici	ial:	Pol	ipép	tido	o sin	tético)
			Leu	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Asp	Phe 10	Gln	Ser	Val	Thr	Pro 15	Lys		
Glu	Lys	Val	Thr 20	Ile	Thr	Суз	Lys	Ser 25	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu 30	Asp	Ser		
Gly	Asn	Gln 35	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr 40	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys 45	Pro	Gly	Gln		
Ala	Pro 50	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr 55	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg 60	Glu	Ser	Gly	Val		
Pro 65	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly 70	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr 75	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr 80		
Ile	Ser	Ser	Leu	Glu 85	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala 90	Thr	Tyr	Tyr	Сув	Gln 95	Asn		
Asp	Tyr	Ser	Tyr 100	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly 105	Gln	Gly	Thr	Lys	Val 110	Glu	Ile		

Lys

<210> 67 <211> 339 <212> ADN <213> Secuencia artificial

<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintét	tico
<400> 67 gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc	60
atcacctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa 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 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 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

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu 150 155 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr 185 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys 210 215 <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 agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120 tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180 gaatetgggg teeectegag gtteagtgge agtggatetg ggacagattt cacetttace 240 atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300 cogtacacgt toggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360 gtetteatet teeegeeate tgatgageag ttgaaatetg gaactgeete tgttgtgtge 420 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480 caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540 600 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt <210> 70 <211> 113 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<pre><400> 70 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro 1</pre>	Gly
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp 20 25 30	Ser
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly 35 40 45	Gln
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly 50 55 60	Val
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe 65 70 75	Thr 80
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln 85 90 95	Asn
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu 100 105 110	Ile
Lys	
<210> 71 <211> 339 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleót	ido sintético
<400> 71 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagag	ecace 60
ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttct	tgacc 120
tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atcca	ctagg 180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacct	
atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttata	
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa	339
<210> 72 <211> 220 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido	sintético
<400> 72	

Glu 1	Ile	Val	Leu	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr 10	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro 15	Gly			
Glu	Arg	Ala	Thr 20	Leu	Ser	Cys	Lys	Ser 25	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu 30	Asp	Ser			
Gly	Asn	Gln 35	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr 40	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys 45	Pro	Gly	Gln			
Ala	Pro 50	Arg	Leu	Leu	Ile	тут 55	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg 60	Glu	Ser	Gly	Val			
Pro 65	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly 70	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr 75	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr 80			
Ile	Ser	Ser	Leu	Glu 85	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala 90	Thr	Tyr	Tyr	Cys	G1n 95	Asn			
Asp	Tyr	Ser	Tyr 100	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly 105	Gln	Gly	Thr	Lys	Val 110	Glu	Ile			
Lys	Arg	Thr 115	Val	Ala	Ala	Pro	Ser 120	Val	Phe	Ile	Phe	Pro 125	Pro	Ser	Asp			
Glu	Gln 130	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr 135	Ala	Ser	Val	Val	Cys 140	Leu	Leu	Asn	Asn			
Phe 145	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala 150	Lys	Val	Gln	Trp	Lys 155	Val	Asp	Asn	Ala	Leu 160			
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser 165	Gln	Glu	Ser	Val	Thr 170	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys 175	Asp			
Ser	Thr	Tyr	Ser 180	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu 185	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala 190	Asp	Tyr			
Glu	Lys	His 195	Lys	Val	Tyr	Ala		Glu	Val	Thr	His	Gln 205	Gly	Leu	Ser			
Ser	Pro 210		Thr	Lys	Ser	Phe 215	200 Asn	Arg	Gly	Glu	Cys 220	205						
<211 <212)> 73 .> 66 !> A[!> Se	50 DN	ncia	art	:ific	ial												
<220 <223		scr	inci	ón d	ء 1 ما	9 50/	rijen	cia	arti	fici	ial·	Po1	inuc	leót	-ido	sint	éti	CO
<400				J., U		. 500		u	J. C1			. 51						
\+0C	., ,.	•																

gaaa	ttgt	gt 1	tgaca	cagt	c to	ccago	ccacc	ctç	gtctt	tgt	ctc	caggo	ıga a	aagaq	gccad	cc		60
ctct	ccto	jca a	agtco	agto	a ga	igtct	gtta	ı gad	cagto	ggaa	atca	aaaag	gaa (cttct	tgad	cc	1	.20
tggt	acca	igc a	agaaa	accto	ig co	caggo	ctacc	agg	gata	ctca	tcta	attgo	igc a	atcca	actaç	3g	1	80
gaat	atgo	igg 1	tacac	etega	ag gt	tcaç	gtggc	agt	ggat	ctg	ggad	cagat	tt	cacct	tta	ca	2	240
atca	ıgtaç	jec 1	tggaa	agoto	ja aç	gatgo	ctgca	ı aca	atatt	act	gtca	agaat	ga t	ttata	agtta	at	3	300
ccgt	acac	gt 1	cagga	caaç	gg ga	accaa	aggtg	g gaa	aatca	aaac	gtad	eggte	rgc t	tgcad	cato	st	3	360
gtat	tcat	ct 1	tacag	gccat	c to	gatga	agcag	, tto	gaaat	ctg	gaad	etgeo	tc t	tgttq	gtgto	gc	4	120
ctgo	tgaa	ıta a	actto	ctato	cc ca	agaga	aggec	aaa	agtao	cagt	ggaa	aggto	ıga 1	taacq	jecet	cc	4	180
caat	cggg	gta a	actco	cago	ja ga	agtgt	caca	ı gaç	gcago	jaca	gcaa	aggac	ag	cacct	acaç	ac	5	40
ctca	ıgcaç	jca (cecto	gaege	et ga	agcaa	aagca	gad	ctaco	gaga	aaca	acaaa	igt (ctaco	jcato	ge	(500
gaaç	tcac	ecc a	atcaç	ggcc	et ga	igcto	gaac	gto	cacaa	aaga	gctt	caac	ag (gggag	gagto	gt	6	660
<211 <212 <213 <220)>	L3 RT ecue	ncia ipci				cuen	cia	arti	.fici	ial:	Pol	ipép	otido) si	ntéti	.co	
<400)> 74	1																
Asp 1	Ile	Gln	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Leu	Ser	Ala	Ser	Val 15	Gly			
Asp	Arg	Val	Thr 20	Ile	Thr	Cys	Lys	Ser 25	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu 30	Asp	Ser			
Gly	Asn	Gln 35	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr 40	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys 45	Pro	Gly	Gln			
Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val			
	50 Ser	Arg	Phe	Ser		55 Ser	Gly	Ser	Gly		60 Asp	Phe	Thr	Phe				
65					70					75					80			
Ile	Ser	Ser	Leu	Glu 85	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala 90	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln 95	Asn			
Asp	Tyr	Ser	Tyr 100	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly 105	Gln	Gly	Thr	Lys	Va l 110	Glu	Ile			
Lys																		

<210> 75 <211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 75						
	tgacccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgca	agtccagtca	gagtctgtta	gacagtggaa	atcaaaagaa	cttcttgacc	120
tggtacctgc	agaagccagg	gcagtctcca	cagctcctga	tctattgggc	atccactagg	180
gaatctgggg	teceetegag	gttcagtggc	agtggatctg	ggacagattt	cacctttacc	240
atcagtagcc	tggaagctga	agatgctgca	acatattact	gtcagaatga	ttatagttat	300
ccgtacacgt	teggeeaagg	gaccaaggtg	gaaatcaaa			339
<210> 76 <211> 220 <212> PRT <213> Secue	encia artif	ficial				
<220> <223> Descr	ripción de	la secuenc	ia artific	ial: Polipé	ptido sintético	
<400> 76 Asp Ile Glr 1	n Met Thr G	ln Ser Pro	Ser Ser Leu 10	Ser Ala Se	c Val Gly 15	
Asp Arg Val	Thr Ile Ti 20		Ser Ser Gln 25	Ser Leu Let 30	ı Asp Ser	
Gly Asn Glr 35	ı Lys Asn Pl	ne Leu Thr 40	Trp Tyr Leu	Gln Lys Pro	o Gly Gln	
Ser Pro Glr	ı Leu Leu I	le Tyr Trp	Ala Ser Thr	Arg Glu Se	c Gly Val	

Pro 65	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly 70	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr 75	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr 80	
Ile	Ser	Ser	Leu	Glu 85	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala 90	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln 95	Asn	
Asp	Tyr	Ser	Tyr 100	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly 105	Gln	Gly	Thr	Lys	Val 110	Glu	Ile	
Lys	Arg	Thr 115	Val	Ala	Ala	Pro	Ser 120	Val	Phe	Ile	Phe	Pro 125	Pro	Ser	Asp	
Glu	Gln 130	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr 135	Ala	Ser	Val	Val	Cys 140	Leu	Leu	Asn	Asn	
Phe 145	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala 150	Lys	Val	Gln	Trp	Lys 155	Val	Asp	Asn	Ala	Leu 160	
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser 165	Gln	Glu	Ser	Val	Thr 170	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys 175	Asp	
Ser	Thr	Tyr	Ser 180	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu 185	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala 190	Asp	Tyr	
Glu	Lys	His 195	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys 200	Glu	Val	Thr	His	Gln 205	Gly	Leu	Ser	
Ser	Pro 210	Val	Thr	Lys	Ser	Phe 215	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys 220					
<211 <212)> 7: L> 60 2> Al 3> Se	50 DN	ncia	art	ific	:ial										
<226 <223		escr	ipci	ón d	le la	sec	uen	cia	arti	fici	ial:	Pol	inuc	leót	ido	sintético
)> 7: atcca		tgaco	ccagt	a to	cato	ecte	e etç	gtete	gcat	ctgt	agga	ıga o	cagaç	gtcac	c 60
atca	actto	jca a	agtco	cagto	ca ga	igtet	gtta	a gad	agto	gaa	atca	aaaaq	jaa o	ettet	tgac	c 120
tggt	acct	gc a	agaaç	gccaç	gg ga	agto	etcca	a caç	gatao	tga	tcta	attg	ggc a	atcca	actag	g 180
gaat	ctg	jgg t	tecec	ctcga	ag gt	tcaç	ıtggo	agt	ggat	ctg	ggad	cagat	tt d	cacct	ttac	c 240
atca	ıgtaç	jcc t	tggaa	agcto	ja aç	gatgo	etgea	a aca	ıtatt	act	gtca	agaat	ga t	tata	agtta	t 300
															catc gtgtg	
ctg	etgaa	ata a	actto	ctato	ec ca	ıgaga	iggco	c aaa	gtac	agt	ggaa	aggto	gga t	aacq	gecet	c 480
caat	cggg	gta a	actco	cago	ga ga	ıgtgt	caca	a gaç	gcago	jaca	gcaa	aggad	cag o	cacct	cacag	c 540
ctca	agcaç	jca d	ccctç	gacgo	et ga	ıgcaa	agca	a gad	ctacç	jaga	aaca	acaaa	agt o	ctacq	gcctg	c 600
gaaq	gtcad	cc a	atcaç	gggc	et ga	gcto	gcc	gto	cacaa	aga	gcti	caac	cag q	gggaq	gagtg	t 660

<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 agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttaacc 120												
tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180												
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240												
atcagtagec tggaagetga agatgetgea acatattaet gteagaatga ttatagttat 300												
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339												
<210> 80 <211> 220 <212> PRT <213> Secuencia artificial												

<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 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser 25 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp 120 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 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr 185 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser 195 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys 210 215 <210> 81 <211> 660 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético <400> 81

gatgttgtga tgactcag	te tecaetetee	ctgcccgtca	cccttggaca	gccggcctcc	60
atctcctgca agtccagt	ca gagtctgtta	gacagtggaa	atcaaaagaa	cttcttaacc	120
tggtatcagc agaaacca	gg gaaageteet	aagctcctga	tctattgggc	atccactagg	180
gaatctgggg tcccctcg	ag gttcagtggc	agtggatctg	ggacagattt	cacctttacc	240
atcagtagee tggaaget	ga agatgctgca	acatattact	gtcagaatga	ttatagttat	300
ccgtacacgt tcggccaa	gg gaccaaggtg	gaaatcaaac	gtacggtggc	tgcaccatct	360
gtcttcatct tcccgcca	tc tgatgagcag	ttgaaatctg	gaactgcctc	tgttgtgtgc	420
ctgctgaata acttctat	cc cagagaggcc	aaagtacagt	ggaaggtgga	taacgccctc	480
caatcgggta actcccag	ga gagtgtcaca	gagcaggaca	gcaaggacag	cacctacage	540
ctcagcagca ccctgacg	ct gagcaaagca	gactacgaga	aacacaaagt	ctacgcctgc	600
gaagtcaccc atcagggc	ct gagetegeee	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 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr 20 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 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>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
<400> 83 caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc 120
ccatcgagag 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

1				5					10			15			
Ser	Val	Lys	Val 20	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser 25	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr 30	Thr	Tyr
Trp	Met	His 35	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser 40	Pro	Ser	Arg	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Leu
Gly	Asn 50	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr 55	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe 60	Asp	Glu	Lys	Phe
Lys 65	Asn	Arg	Phe	Thr	11e 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
Thr	Arg	Trp	Thr 100	Thr	G1y	Thr	G1y	Ala 105	Tyr	Trp	G1y	Gln	Gly 110	Thr	Thr
Val	Thr	Val 115	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr 120	Lys	Gly	Pro	Ser	Val 125	Phe	Pro	Leu
Ala	Pro 130	Суѕ	Ser	Arg	Ser	Thr 135	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala 140	Ala	Leu	Gly	Cys
Leu 145	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe 150	Pro	Glu	Pro	Val	Thr 155	Val	Ser	Trp	Asn	Ser 160
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser 165	Gly	Val	His	Thr	Phe 170	Pro	Ala	Val	Leu	G1n 175	Ser
Ser	Gly	Leu	Tyr 180	Ser	Leu	Ser	Ser	Val 185	Val	Thr	Val	Pro	Ser 190	Ser	Ser
Leu	Gly	Thr 195	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys 200	Asn	Val	Asp	His	Lys 205	Pro	Ser	Asn
Thr	Lys 210	Val	Asp	Lys	Arg	Val 215	Glu	Ser	Lys	Tyr	G1y 220	Pro	Pro	Cys	Pro
Pro 225	Сув	Pro	Ala	Pro	Glu 230	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro 235	Ser	Val	Phe	Leu	Phe 240
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys 245	Asp	Thr	Leu	Met	Ile 250	Ser	Arg	Thr	Pro	G1u 255	Val

Thr Cys Val Val 260	Val Asp Val	Ser Gln Glu 265	Asp Pro Glu	Val Gln Phe 270
Asn Trp Tyr Val 275	Asp Gly Val	Glu Val His 280	Asn Ala Lys 285	Thr Lys Pro
Arg Glu Glu Gln 290	Phe Asn Ser 295		Val Val Ser	Val Leu Thr
Val Leu His Gln 305	Asp Trp Leu 310	Asn Gly Lys	Glu Tyr Lys 315	Cys Lys Val 320
Ser Asn Lys Gly	Leu Pro Ser 325	Ser Ile Glu 330	Lys Thr Ile	Ser Lys Ala 335
Lys Gly Gln Pro 340	Arg Glu Pro	Gln Val Tyr 345		Pro Ser Gln 350
Glu Glu Met Thr 355	Lys Asn Gln	Val Ser Leu 360	Thr Cys Leu 365	Val Lys Gly
Phe Tyr Pro Ser	Asp Ile Ala 375	_	Glu Ser Asn 380	Gly Gln Pro
Glu Asn Asn Tyr 385	Lys Thr Thr 390	Pro Pro Val	Leu Asp Ser . 395	Asp Gly Ser 400
Phe Phe Leu Tyr	Ser Arg Leu 405	Thr Val Asp	Lys Ser Arg	Trp Gln Glu 415
Gly Asn Val Phe 420	Ser Cys Ser	Val Met His 425		His Asn His 430
Tyr Thr Gln Lys 435	Ser Leu Ser	Leu Ser Leu 440	Gly Lys	
<210> 85 <211> 1332 <212> ADN <213> Secuencia	artificial			
<220> <223> Descripci	ón de la se	cuencia arti	ficial: Poli	inucleótido sintético
<400> 85 caggttcagc tggt	gcagtc tggag	ctgag gtgaaga	aage etggggee	tc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttc	tggcta cacat	tcacc acttact	gga tgcactgg	at caggcagtcc 120
ccatcgagag gcct	tgagtg gctgg	gtaat atttato	ectg gtactggt	gg ttctaacttc 180

240

```
cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact
                                                                       300
actgggacgg gagettactg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc
                                                                       360
aagggeecat eegtetteee eetggegeee tgeteeagga geaceteega gageaeagee
                                                                       420
qccctggqct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca
                                                                       480
ggegeeetga eeageggegt geacacette eeggetgtee tacagteete aggaetetae
                                                                       540
                                                                       600
teceteagea gegtggtgae egtgeeetee ageagettgg geacgaagae etacacetge
                                                                       660
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt
cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc
                                                                       720
cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg
                                                                       780
gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag
                                                                       840
                                                                       900
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc
agogtoctca cogtoctgca coaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg
                                                                       960
tecaacaaag geeteegte etecategag aaaaccatet ecaaageeaa agggeageee
                                                                      1020
cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc
                                                                      1080
                                                                      1140
agectgaect gectggteaa aggettetae eecagegaea tegeegtgga gtgggagage
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc
                                                                      1200
ttetteetet acagcagget aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtette
                                                                      1260
tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg
                                                                      1320
                                                                      1332
tctctgggta aa
<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
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
```

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

40

35

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe 55 Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr 105 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 tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaaagc 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 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 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr 25 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

		35									45				
Gly	Asn 50	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr 55	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe 60	Asp	Glu	Lys	Phe
Lys 65	Asn	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
Thr	Arg	Trp	Thr 100	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala 105	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly 110	Thr	Thr
Val	Thr	Val 115	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr 120	Lys	Gly	Pro	Ser	Val 125	Phe	Pro	Leu
Ala	Pro 130	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr 135	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala 140	Ala	Leu	Gly	Cys
Leu 145	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe 150	Pro	Glu	Pro	Val	Thr 155	Val	Ser	Trp	Asn	Ser 160
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser 165	Gly	Val	His	Thr	Phe 170	Pro	Ala	Val	Leu	Gln 175	Ser
Ser	Gly	Leu	Tyr 180	Ser	Leu	Ser	Ser	Val 195	Val	Thr	Val	Pro	Ser 190	Ser	Ser
Leu	Gly	Thr 195	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys 200	Asn	Val	Asp	His	Lys 205	Pro	Ser	Asn
Thr	Lys 210	Val	Asp	Lys	Arg	Val 215	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly 220	Pro	Pro	Cys	Pro
Pro 225	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu 230	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro 235	Ser	Val	Phe	Leu	Phe 240
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys 245	Asp	Thr	Leu	Met	Ile 250	Ser	Arg	Thr	Pro	G1u 255	Val
Thr	Сув	Val	Val 260	Val	Asp	Val	Ser	Gln 265	Glu	Asp	Pro	Glu	Val 270	Gln	Phe
Asn	Trp	Tyr 275	Val	Asp	Gly	Val	Glu 280	Val	His	Asn	Ala	Lys 285	Thr	Lys	Pro

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 370 380	
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 Gly Lys 435 440	
<210> 89 <211> 1332 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sinté	tico
<400> 89 gaagtgcagc tggtgcagtc 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 acggccgtgt attactgtac aagatggact	300
actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc	360
aagggcccat cegtetteee eetggegeee tgeteeagga geaceteega gagcacagee	420

gecetggget geetggteaa ggaetaette eeegaacegg tgaeggtgte gtggaactea	480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac	540
tocotcagca gogtggtgac ogtgccotco agcagottgg gcacgaagac ctacacotgo	600
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt	660
cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc	720
cccccaaaac ccaaggacac teteatgate teeeggacee etgaggteae gtgegtggtg	780
gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag	840
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc	900
agegteetea eegteetgea eeaggaetgg etgaaeggea aggagtacaa gtgeaaggtg	960
tocaacaaag gootoocgto otocatogag aaaaccatot ocaaagccaa agggcagcco	1020
cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc	1080
agcetgacet geetggteaa aggettetae eecagegaca tegeegtgga gtgggagage	1140
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc	1200
ttetteetet acageagget aacegtggae aagageaggt ggeaggaggg gaatgtette	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: Polinycleótido sint	-ático
<212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sint	tético
<212> ADN <213> Secuencia artificial <220>	tético 60
<212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sint <400> 90	
<212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sint <400> 90 gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc	60
<212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sint <400> 90 gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcgacaggct	60 120
<212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sint <400> 90 gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactggt gcgacaggct accggccagg gcctggaatg gatgggcaac atctatcctg gcaccggcgg ctccaacttc	60 120 180
<212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sint <400> 90 gaagtgeage tggtgeagte tggegeegaa gtgaagaage etggegagte eetgeggate teetgeaagg getetggeta eacetteace acetaetgga tgeaetggt gegaeagget aceggeeagg geetggaatg gatgggeaac atetateetg geaeeggegg etceaaette gacgagaagt teaagaacag agtgaeeate acegeegaca agteeacete cacegeetae	60 120 180 240
<212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sint <400> 90 gaagtgeage tggtgeagte tggegeegaa gtgaagaage etggegagte eetgeggate teetgeaagg getetggeta eacetteace acetactgga tgeactggt gegacagget aceggeeagg geetggaatg gatgggeaac atetateetg geaceggegg etceaaette gacgagaagt teaagaacag agtgaceate acegeegaca agtecacete eacegeetac atggaactgt eetecetgag atecgaggae acegeegtgt actactgeae eeggtggaca	60 120 180 240 300
<pre><212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sint <400> 90 gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcgacaggct accggccagg gcctggaatg gatgggcaac atctatcctg gcaccggcgg ctccaacttc gacgagaagt tcaagaacag agtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac atggaactgt cctccctgag atccgaggac accgccgtgt actactgcac ccggtggaca accggcacag gcgcttattg gggccagggc accacagtga ccgtgtcctc t <210> 91 <211> 443 <212> PRT</pre>	60 120 180 240 300 351

Glu 1	Val	Gln	Leu	Val 5	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu 10	Val	Lys	Lys	Pro	Gly 15	Glu
Ser	Leu	Arg	Ile 20	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser 25	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr 30	Thr	Tyr
Trp	Met	His 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Thr	Gly	Gln	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Met
Gly	Asn 50	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr 55	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe 60	Asp	Glu	Lys	Phe
Lys 65	Asn	Arg	Val	Thr	Ile 70	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser 75	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr 80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser 85	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
Thr	Arg	Trp	Thr 100	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala 105	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly 110	Thr	Thr
Val	Thr	Val 115	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr 120	Lys	Gly	Pro	Ser	Val 125	Phe	Pro	Leu
Ala	Pro 130	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr 135	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala 140	Ala	Leu	Gly	Cys
Leu 145	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe 150	Pro	Glu	Pro	Val	Thr 155	Val	Ser	Trp	Asn	Ser 160
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser 165	Gly	Val	His	Thr	Phe 170	Pro	Ala	Val	Leu	Gln 175	Ser
Ser	Gly	Leu	Tyr 180	Ser	Leu	Ser	Ser	Val 185	Val	Thr	Val	Pro	Ser 190	Ser	Ser
Leu	Gly	Thr 195	Lys	Thr	Tyr	Thr	C ys 200	Asn	V al	Asp	His	Lys 205	Pro	Ser	Asn
Thr	Lys 210	Val	Asp	Lys	Arg	Val 215	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly 220	Pro	Pro	Cys	Pro
Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu 230	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro 235	Ser	Val	Phe	Leu	Phe 240

Pro	Pro	Lys	Pro	Lys 245	Asp	Thr	Leu	Met	Ile 250	Ser	Arg	Thr	Pro	G1u 255	Val			
Thr	Cys	Val	Val 260	Val	Asp	Val	Ser	Gln 265	Glu	Asp	Pro	Glu	Val 270	Gln	Phe			
Asn	Trp	Tyr 275	Val	Asp	Gly	Val	Glu 280	Val	His	Asn	Ala	Lys 285	Thr	Lys	Pro			
Arg	Glu 290	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser 295	Thr	Tyr	Arg	Val	Val 300	Ser	Val	Leu	Thr			
Val 305	Leu	His	Gln	Asp	Trp 310	Leu	Asn	G1 y	Lys	Glu 315	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val 320			
Ser	Asn	Lys	Gl y	Leu 325	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu 330	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys 335	Ala			
Lys	Gly	Gln	Pro 340	Arg	Glu	Pro	Gln	Val 345	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro 350	Ser	Gln			
Glu	Glu	Met 355	Thr	Lys	Asn	Gln	Val 360	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu 365	Val	Lys	Gly			
Phe	Tyr 370	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala 375	Val	Glu	Trp	Glu	Ser 380	Asn	Gly	Gln	Pro			
Glu 385	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr 390	Thr	Pro	Pro	Val	Leu 395	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser 400			
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser 405	Arg	Leu	Thr	Val	Asp 410	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln 415	Glu			
Gly	Asn	Val	Phe 420	Ser	Сув	Ser	Val	Met 425	His	Glu	Ala	Leu	His 430	Asn	His			
Tyr	Thr	Gln 435	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu 440	Ser	Leu	Gly								
	> 92																	
	.> 13 !> AD																	
			ncia	art	ific	ial												
<226)>																	
		escr	ipci	ón d	le la	sed	cuen	cia	arti	fici	ial:	Pol	inuc	leót	ido	sint	étic	0
<400)> 92	2																

gaagtgcagc	tggtgcagtc	tggcgccgaa	gtgaagaagc	ctggcgagtc	cctgcggatc	60
teetgeaagg	getetggeta	cacetteace	acctactgga	tgcactgggt	gcgacaggct	120
accggccagg	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	tgcttctacc	360
aaggggccca	gegtgtteee	cctggccccc	tgctccagaa	gcaccagcga	gagcacagcc	420
gecetggget	gcctggtgaa	ggactacttc	cccgagcccg	tgaccgtgtc	ctggaacagc	480
ggagccctga	ccagcggcgt	gcacaccttc	cccgccgtgc	tgcagagcag	cggcctgtac	540
agcctgagca	gcgtggtgac	cgtgcccagc	agcagcctgg	gcaccaagac	ctacacctgt	600
aacgtggacc	acaagcccag	caacaccaag	gtggacaaga	gggtggagag	caagtacggc	660
ccaccctgcc	cccctgccc	agcccccgag	ttcctgggcg	gacccagcgt	gttcctgttc	720
cccccaagc	ccaaggacac	cctgatgatc	agcagaaccc	ccgaggtgac	ctgtgtggtg	780
gtggacgtgt	cccaggagga	ccccgaggtc	cagttcaact	ggtacgtgga	cggcgtggag	840
gtgcacaacg	ccaagaccaa	gcccagagag	gagcagttta	acagcaccta	ccgggtggtg	900
tccgtgctga	ccgtgctgca	ccaggactgg	ctgaacggca	aagagtacaa	gtgtaaggtc	960
tccaacaagg	gcctgccaag	cagcatcgaa	aagaccatca	gcaaggccaa	gggccagcct	1020
agagageeee	aggtctacac	cctgccaccc	agccaagagg	agatgaccaa	gaaccaggtg	1080
tccctgacct	gtctggtgaa	gggcttctac	ccaagcgaca	tcgccgtgga	gtgggagagc	1140
aacggccagc	ccgagaacaa	ctacaagacc	accccccag	tgctggacag	cgacggcagc	1200
ttetteetgt	acagcaggct	gaccgtggac	aagtccagat	ggcaggaggg	caacgtcttt	1260
agctgctccg	tgatgcacga	ggccctgcac	aaccactaca	cccagaagag	cctgagcctg	1320
tccctgggc						1329
<210> 93						
<211> 339 <212> ADN						
	encia artif	icial				
<220>						
	ripción de	la secuenc	ia artifici	ial: Polinu	cleótido s	intético
<400> 93						
gagatcgtgc	tgacccagtc	ccctgccacc	ctgtcactgt	ctccaggcga	gagagetace	60
ctgtcctgca	agteeteeca	gtccctgctg	gactccggca	accagaagaa	cttcctgacc	120
		ccaggccccc attctccggc				
		cgacttcgcc			_	
_		caccaaggtg				339
CCCCacaccc	ceggedaggg	caccaaygig	yaaaccaay			223

<211> 660 <212> ADN <213> Secuencia art	tificial	
<220> <223> Descripción o	de la secuencia artificial: Polinucleótido sinte	ético
<400> 94 gagatogtgo tgacccag	rte ecctgecace etgteactgt etccaggega gagagetace	60
ctgtcctgca agtcctcc	cca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc	120
tggtatcagc agaagccc	gg ccaggccccc agactgctga tetactgggc ctccacccgg	180
gaatetggeg tgeeetet	ag attotooggo tooggototg goacogagtt taccotgaco	240
atctccagcc tgcagccc	ga cgacttcgcc acctactact gccagaacga ctactcctac	300
ccctacacct tcggccag	ggg caccaaggtg gaaatcaagc gtacggtggc cgctcccagc	360
gtgttcatct tcccccca	ag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt	420
ctgctgaaca acttctac	ccc cagggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg	480
cagageggea acagecag	ga gagogtcaco gagoaggaca goaaggacto cacotacago	540
ctgagcagca ccctgacc	cct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt	600
gaggtgaccc accagggc	cct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc	660
<210> 95 <211> 351 <212> ADN <213> Secuencia art	tificial	
<220> <223> Descripción (de la secuencia artificial: Polinucleótido sinte	ético
<400> 95 gaggtgcagc tggtgcag	ytc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt	60
agctgtaaag gttcaggc	eta cacetteact acctactgga tgcactgggt ccgccagget	120
accggtcaag gcctcgag	tg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc	180
gacgagaagt ttaagaat	ag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat	240
atggaactgt ctagcctg	gag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact	300
accggcacag gcgcctac	etg gggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag c	351
<210> 96 <211> 1329 <212> ADN <213> Secuencia art	tificial	
<220> <223> Descripción o	de la secuencia artificial: Polinucleótido sinto	ético
<400> 96		

gaggtgcagc	tggtgcagtc	aggcgccgaa	gtgaagaagc	ccggcgagtc	actgagaatt	60
agctgtaaag	gttcaggcta	caccttcact	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	gcgcctactg	gggtcaaggc	actaccgtga	ccgtgtctag	cgctagcact	360
aagggcccgt	ccgtgttccc	cctggcacct	tgtagccgga	gcactagcga	atccaccgct	420
gecetegget	gcctggtcaa	ggattacttc	ccggagcccg	tgaccgtgtc	ctggaacagc	480
ggagccctga	cctccggagt	gcacaccttc	cccgctgtgc	tgcagagctc	cgggctgtac	540
tegetgtegt	cggtggtcac	ggtgccttca	tctagcctgg	gtaccaagac	ctacacttgc	600
aacgtggacc	acaagcette	caacactaag	gtggacaagc	gcgtcgaatc	gaagtacggc	660
ccaccgtgcc	cgccttgtcc	cgcgccggag	ttcctcggcg	gtccctcggt	ctttctgttc	720
ccaccgaagc	ccaaggacac	tttgatgatt	tcccgcaccc	ctgaagtgac	atgcgtggtc	780
gtggacgtgt	cacaggaaga	tccggaggtg	cagttcaatt	ggtacgtgga	tggcgtcgag	840
gtgcacaacg	ccaaaaccaa	gccgagggag	gagcagttca	actccactta	acgagtagtg	900
tccgtgctga	cggtgctgca	tcaggactgg	ctgaacggga	aggagtacaa	gtgcaaagtg	960
tccaacaagg	gacttcctag	ctcaatcgaa	aagaccatct	cgaaagccaa	gggacagccc	1020
cgggaacccc	aagtgtatac	cctgccaccg	agccaggaag	aaatgactaa	gaaccaagtc	1080
tcattgactt	gccttgtgaa	gggcttctac	ccatcggata	tegeegtgga	atgggagtcc	1140
aacggccagc	cggaaaacaa	ctacaagacc	acccctccgg	tgctggactc	agacggatcc	1200
ttcttcctct	actcgcggct	gaccgtggat	aagagcagat	ggcaggaggg	aaatgtgttc	1260
agctgttctg	tgatgcatga	agccctgcac	aaccactaca	ctcagaagtc	cctgtccctc	1320
tccctggga						1329
<210> 97 <211> 339 <212> ADN <213> Secu	encia artif	ficial				
<220> <223> Desc	ripción de	la secuenc	ia artific	ial: Polinu	ıcleótido si	intético
<400> 97 gagategtee	tgactcagtc	accegetace	ctgagcctga	gccctggcga	gcgggctaca	60
ctgagetgta	aatctagtca	gtcactgctg	gatageggta	atcagaagaa	cttcctgacc	120
tggtatcagc	agaagcccgg	taaagcccct	aagctgctga	tctactgggc	ctctactaga	180
gaatcaggcg	tgccctctag	gtttagcggt	agcggtagtg	gcaccgactt	caccttcact	240
atctctagcc	tgcagcccga	ggatatcgct	acctactact	gtcagaacga	ctatagctac	300
	L					220

<210> 98

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaag

339

<211> 660 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sint	ético
<400> 98 gagategtee tgaeteagte accegetace etgageetga geeetggega gegggetaca	60
ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc	120
tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga	180
gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact	240
atototagee tgcageeega ggatateget acetaetaet gtcagaacga etatagetae	300
ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacggtggc cgctcccagc	360
gtgttcatct tccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc	420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg	480
cagagoggca acagocagga gagogteaco gagoaggaca goaaggacto cacotacago	540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc	600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc	660
<210> 99 <211> 339 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sint	ético
<400> 99 gagategtge tgaeceagte eccegaette eagteegtga ecceeaaaga aaaagtgaee	60
atcacatgca agtectecca gtecetgetg gaeteeggea accagaagaa etteetgace tggtateage agaageeegg ecaggeeece agaetgetga tetaetggge etecaeeegg	120 180
gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc	240
atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac	300
ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaag	339
<210> 100 <211> 660 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sint	ético
<400> 100	

gagatcgtgc	tgacccagtc	ccccgacttc	cagtccgtga	cccccaaaga	aaaagtgacc	60
atcacatgca	agtcctccca	gtccctgctg	gactccggca	accagaagaa	cttcctgacc	120
tggtatcagc	agaagcccgg	ccaggccccc	agactgctga	tctactgggc	ctccacccgg	180
gaatctggcg	tgccctctag	attctccggc	teeggetetg	gcaccgactt	taccttcacc	240
atctccagcc	tggaagccga	ggacgccgcc	acctactact	gccagaacga	ctactcctac	300
ccctacacct	teggeeaggg	caccaaggtg	gaaatcaagc	gtacggtggc	cgctcccagc	360
gtgttcatct	tccccccaag	cgacgagcag	ctgaagagcg	gcaccgccag	cgtggtgtgt	420
ctgctgaaca	acttctaccc	cagggaggcc	aaggtgcagt	ggaaggtgga	caacgccctg	480
cagageggea	acagccagga	gagegteace	gagcaggaca	gcaaggactc	cacctacage	540
ctgagcagca	ccctgaccct	gagcaaggcc	gactacgaga	agcacaaggt	gtacgcctgt	600
gaggtgaccc	accagggcct	gtccagcccc	gtgaccaaga	gcttcaacag	gggcgagtgc	660
<210> 101 <211> 351 <212> ADN <213> Secu	encia artif	- icial				
<220> <223> Desc	ripción de	la secuenc	ia artifici	ial: Polinu	cleótido sintét	ico
<400> 101 gaagtgcagc	tggtgcagtc	tggcgccgaa	gtgaagaagc	ctggcgagtc	cctgcggatc	60
tcctgcaagg	gctctggcta	caccttcacc	acctactgga	tgcactggat	ccggcagtcc	120
ccctctaggg	gcctggaatg	gctgggcaac	atctaccctg	gcaccggcgg	ctccaacttc	
				3 3 3 - 3 3		180
gacgagaagt	tcaagaacag	gttcaccatc	tcccgggaca			180 240
ctgcagatga	actecetgeg	ggccgaggac	tecegggaca acegeegtgt acaacagtga	actccaagaa actactgtac	caccctgtac cagatggacc	
ctgcagatga accggaaccg <210> 102 <211> 443 <212> PRT	actecetgeg	ggccgaggac gggccagggc	accgccgtgt	actccaagaa actactgtac	caccctgtac cagatggacc	2 4 0 300
ctgcagatga accggaaccg <210> 102 <211> 443 <212> PRT <213> Secur	actccctgcg gcgcctattg encia artif	ggccgaggac gggccagggc	accgccgtgt acaacagtga	actccaagaa actactgtac ccgtgtcctc	caccctgtac cagatggacc	240 300 351

Glu 1	Val	Gln	Leu	Val 5	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu 10	Val	Lys	Lys	Pro	Gly 15	Glu
Ser	Leu	Arg	Ile 20	Ser	Сув	Lys	Gly	Ser 25	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr 30	Thr	Tyr
Trp	Met	His 35	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser 40	Pro	Ser	Arg	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Leu
Gly	Asn 50	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr 55	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe 60	Asp	Glu	Lys	Phe
Lys 65	Asn	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
Thr	Arg	Trp	Thr 100	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala 105	Tyr	Trp	G1y	Gln	Gly 110	Thr	Thr
Val	Thr	Val 115	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr 120	Lys	Gly	Pro	Ser	Val 125	Phe	Pro	Leu
Ala	Pro 130	Сув	Ser	Arg	Ser	Thr 135	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala 140	Ala	Leu	Gly	Сув
Leu 145	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe 150	Pro	Glu	Pro	Val	Thr 155	Val	Ser	Trp	Asn	Ser 160
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser 165	Gly	Val	His	Thr	Phe 170	Pro	Ala	Val	Leu	Gln 175	Ser
			180		Leu			185					190		
Leu	Gly	Thr 195	_	Thr	Tyr		Cys 200		Val	Asp	His	Lys 205		Ser	Asn

Thr	Lys 210	Val	Asp	Lys	Arg	Val 215	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly 220	Pro	Pro	Cys	Pro			
Pro 225	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu 230	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro 235	Ser	Val	Phe	Leu	Phe 240			
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys 245	Asp	Thr	Leu	Met	Ile 250	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu 255	Val			
Thr	Cys	Val	Val 260	Val	Asp	Val	Ser	Gln 265	Glu	Asp	Pro	Glu	Val 270	Gln	Phe			
Asn	Trp	Tyr 275	Val	Asp	G1y	Val	Glu 280	Val	His	Asn	Ala	Lys 285	Thr	Lys	Pro			
Arg	Glu 290	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser 295	Thr	Tyr	Arg	Val	Val 300	Ser	Val	Leu	Thr			
Val 305	Leu	His	Gln	Asp	Trp 310	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu 315	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val 320			
Ser	Asn	Lys	Gly	Leu 325	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu 330	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys 335	Ala			
Lys	Gly	Gln	Pro 340	Arg	Glu	Pro	Gln	Val 345	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro 350	Ser	Gln			
Glu	Glu	Met 355	Thr	Lys	Asn	Gln	Val 360	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu 365	Val	Lys	Gly			
Phe	Tyr 370	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala 375	Val	Glu	Trp	Glu	Ser 380	Asn	Gly	Gln	Pro			
G1u 385	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr 390	Thr	Pro	Pro	Val	Leu 395	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser 400			
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser 405	Arg	Leu	Thr	Val	Asp 410	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln 415	Glu			
Gly	Asn	Val	Phe 420	Ser	Сув	Ser	Val	Met 425	His	Glu	Ala	Leu	His 430	Asn	His			
Tyr	Thr	Gln 435	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu 440	Ser	Leu	Gly								
	> 13 2> AD	329 DN	ncia	art	ific	ial												
<228		escr	ipci	ón d	le la	sed	cuen	cia	arti	fici	ial:	Pol	inuc	leót	ido	sint	éti	.co
<400)> 10	93																

gaagtgeage tggtgeagte tggegeegaa gtgaagaage etggegagte eetgeggate	60
	120
	180
	240
	300
	360
	420
	480
	540
ageetgagea gegtggtgae egtgeecage ageageetgg geaceaagae etacacetgt	600
aacgtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gggtggagag caagtacggc	660
ccaccctgcc ccccctgccc agcccccgag ttcctgggcg gacccagcgt gttcctgttc	720
ccccccaage ccaaggacae cetgatgate ageagaaece cegaggtgae etgtgtggtg	780
gtggacgtgt cccaggagga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag	840
gtgcacaacg ccaagaccaa gcccagagag gagcagttta acagcaccta ccgggtggtg	900
tccgtgctga ccgtgctgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgtaaggtc	960
tocaacaagg gootgocaag cagcatogaa aagaccatca goaaggocaa gggocagoot 1	020
agagagcccc aggtctacac cctgccaccc agccaagagg agatgaccaa gaaccaggtg 1	080
tccctgacct gtctggtgaa gggcttctac ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1	140
aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc accccccag tgctggacag cgacggcagc 1	200
ttetteetgt acageagget gacegtggae aagteeagat ggeaggaggg caaegtettt 1	260
agetgeteeg tgatgeacga ggeeetgeac aaccactaca eecagaagag eetgageetg 1	320
tccctgggc 1	329
<210> 104	
<211> 339	
<212> ADN <213> Secuencia artificial	
(213) Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintéti	co
<400> 104	
gagategtge tgacecagte ecetgecace etgteactgt etccaggega gagagetace	60
ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc	120
tggtatcage agaagecegg ceaggeeece agactgetga tetactggge etecaceegg	180
gaatetggeg tgeeetetag atteteegge teeggetetg geacegaett tacetteace	240
atotocagoo tggaagooga ggaogoogoo acotactact gooagaacga ctactootac	300
ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaag	339

<210> 105

<211> 660 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sint	ético
<400> 105 gagategtge tgacecagte eeetgeeace etgteactgt etecaggega gagagetace	60
ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc	120
tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tetactgggc ctccacccgg	180
gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc	240
atotocagoo tggaagooga ggaogoogoo acotactact gooagaacga otactootac	300
ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaagc gtacggtggc cgctcccagc	360
gtgttcatct tccccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt	420
ctgctgaaca acttctaccc cagggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg	480
cagageggea acagecagga gagegteace gageaggaea geaaggaete cacetacage	540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt 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 sint	ético
<400> 106 gagategtee tgaeteagte accegetace etgageetga geeetggega gegggetaca	60
ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc tggtatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctactgggc ctctactaga	120 180
gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact	240
atototagoo tggaagooga ggaogoogot acotactact gtoagaacga otatagotac	300
ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaag	339
<210> 107 <211> 660 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sint	ético
<400> 107	

gagategtee tgacteagte accegetace etgageetga gecetggega gegggetae	a 60
ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgac	c 120
tggtatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctactgggc ctctactag	a 180
gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcac	t. 240
atetetagee tggaageega ggaegeeget acetactact gteagaacga etatageta	c 300
ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacggtggc cgctcccag	c 360
gtgttcatct tcccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtg	c 420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccct	g 480
cagagoggca acagccagga gagogtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacag	c 540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctg	c 600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtg	c 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>	

<223> Desc	cripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido	sintético
<400> 111 ggctacacat	t tcaccactta c	21
<210> 112 <211> 18 <212> ADN <213> Secu		
<220> <223> Desc	cripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido	sintético
<400> 112 tatcctggta	a ctggtggt	18
<210> 113 <211> 51 <212> ADN <213> Secu		
<220> <223> Desc	cripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido	sintético
<400> 113 aagtccagto	c agagtctgtt agacagtgga aatcaaaaga acttcttgac c	51
<210> 114 <211> 21 <212> ADN <213> Secu		
<220> <223> Desc	cripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido	sintético
<400> 114 tgggcatcca	a ctagggaatc t	21
<210> 115 <211> 27 <212> ADN <213> Secu		
<220> <223> Desc	cripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido	sintético
<400> 115 cagaatgatt	t atagttatcc gtgcacg	27
<210> 116 <211> 39 <212> ADN <213> Secu		
<220> <223> Desc	cripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido	sintético

<pre><400> 116 agtcagagtc tgttagacag tggaaatcaa aagaacttc 39</pre>	
<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 agagtctgtt agacagtgga aatcaaaaga acttcttaac 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
                                                                               51
aacatctatc ctggcaccgg cggctccaac ttcgacgaga agttcaagaa c
<210> 124
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 124
                                                                         24
tggacaaccg gcacaggcgc ttat
<210> 125
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 125
                                                                               21
ggctacacct tcaccaccta c
<210> 126
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 126
tatcctggca ccggcggc
                                                                         18
<210> 127
```

<211> !		
<212> /		
<213> 5	Secuencia artificial	
<220>		
	Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
\2237	beset iperon de la secachera di criterar. Origonacreocrao sincecreo	
<400>	127	
aagtcc	tccc agtccctgct ggactccggc aaccagaaga acttcctgac c	51
<210>		
<211>		
<212> /		
(213)	Secuencia artificial	
<220>		
	Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
	6	
<400>	128	
tgggcc	tcca cccgggaatc t	21
<210>		
<211> 2		
<212> /	Secuencia artificial	
\213/ .	Secuencia al Ciriciai	
<220>		
<223> [Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
<400>		
cagaac	gact actcctaccc ctacacc 27	
2210× 1	120	
<210> 1		
<212> /		
	Secuencia artificial	
<220>		
<223> [Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
<400>		
tcccag	tccc tgctggactc cggcaaccag aagaacttc 39	
<210>	131	
<211>		
<212> /		
	Secuencia artificial	
<220>		
<223> [Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
<400> 1	121	
tgggcci		
-988		
<210>	132	
<211>	18	
<212>	ADN	

<213> S	ecuencia artificial	
<220> <223> Do	escripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido	sintético
<400> 1	32 cct acccctac	18
<210> 1 <211> 1 <212> Al <213> S	5	
<220> <223> Do	escripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido	sintético
<400> 1	33 gga tgcac	15
<210> 1: <211> 5: <212> Al <213> Se	1	
<220> <223> Do	escripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido	sintético
<400> 1	34 acc ccggcaccgg cggctctaac ttcgacgaga agtttaagaa t	51
<210> 1 <211> 2 <212> Al <213> S	4	
<220> <223> Do	escripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido	sintético
<400> 1 tggacta	35 ccg gcacaggcgc ctac	24
<210> 1 <211> 2 <212> A <213> S	1	
<220> <223> Do	escripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido	sintético
<400> 1	36 cct tcactaccta c	21
<210> 1: <211> 1: <212> Al <213> So	8	

<220> <223> Descripción de	la secuencia	artificial:	Oligonucleótido	sintético	
<400> 137 taccccggca ccggcggc				18	
<210> 138 <211> 51 <212> ADN <213> Secuencia artif	icial				
<220> <223> Descripción de	la secuencia	artificial:	Oligonucleótido	sintético	
<400> 138 aaatctagtc agtcactgct	ggatagcggt a	atcagaaga ad	cttcctgac c		51
<210> 139 <211> 21 <212> ADN <213> Secuencia artif	icial				
<220> <223> Descripción de	la secuencia	artificial:	Oligonucleótido	sintético	
<400> 139 tgggcctcta ctagagaato	: a				21
<210> 140 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artif	icial				
<220> <223> Descripción de	la secuencia	artificial:	Oligonucleótido	sintético	
<400> 140 cagaacgact atagctacco	ctacacc			27	
<210> 141 <211> 39 <212> ADN <213> Secuencia artif	icial				
<220> <223> Descripción de	la secuencia	artificial:	Oligonucleótido	sintético	
<400> 141 agtcagtcac tgctggatag	g cggtaatcag a	agaacttc		39	
<210> 142 <211> 9 <212> ADN <213> Secuencia artif	icial				
<220> <223> Descripción de	la secuencia	artificial:	Oligonucleótido	sintético	

<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 sintétic	co
<400> 147	

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 tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60
tcctgtaagg gttct 75
<210> 149 <211> 75 <212> ADN <213> Secuencia artificial
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 149 gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60
tcctgcaagg gctct 75
<210> 150 <211> 75 <212> ADN <213> Secuencia artificial
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 150 gaggtgcagc tggtgcagtc 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

```
<210> 152
<211> 75
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 152
caggiticage tggtgcagte tggagetgag gtgaagaage etggggeete agtgaaggte
                                                                      60
                                                                      75
tcctgcaagg cttct
<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
<210> 154
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 154
tgggtgcgac aggccactgg acaagggctt gagtggatgg gt
                                                                         42
<210> 155
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 155
                                                                         42
tgggtgcgac aggctaccgg ccagggcctg gaatggatgg gc
<210> 156
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 156
                                                                         42
tgggtccgcc aggctaccgg tcaaggcctc gagtggatgg gt
```

```
<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
               5
                                   10
<210> 158
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 158
tggatcaggc agtccccatc gagaggcctt gagtggctgg gt
                                                                        42
<210> 159
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 159
                                                                        42
tggatccggc agtcccctc taggggcctg gaatggctgg gc
<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
<210> 161
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 161
                                                                        42
tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt gagtggatgg gt
```

<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 sintét	ico
<400> 163 agagtcacga ttaccgcgga caaatccacg agcacagcct acatggagct gagcagcctg	60
agatetgagg acaeggeegt gtattaetgt acaaga	96
<210> 164 <211> 96 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintét	ico
<400> 164 agagtgacca tcaccgccga caagtccacc tccaccgcct acatggaact gtcctccctg	60
agatecgagg acacegeegt gtactactge accegg	96
<210> 165 <211> 96 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintét	ico
<400> 165 agagtgacta tcaccgccga taagtctact agcaccgcct atatggaact gtctagcctg	60
agatcagagg acaccgccgt ctactactgc actagg	96
<210> 166 <211> 32 <212> PRT <213> Secuencia artificial	

```
<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
                5
                                    10
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
<210> 167
<211> 96
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 167
agattcacca tetecagaga caattecaag aacaegetgt atetteaaat gaacageetg
                                                                       60
agagccgagg acacggccgt gtattactgt acaaga
                                                                       96
<210> 168
<211> 96
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 168
aggttcacca tctcccggga caactccaag aacaccctgt acctgcagat gaactccctg
                                                                       60
                                                                       96
cgggccgagg acaccgccgt gtactactgt accaga
<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
                5
                                   10
<210> 170
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 170
tggggccagg gcaccaccgt gaccgtgtcc tcc
```

33

<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 tggggtcaag 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	
∠100× 175	

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 gagategtge tgacceagte cecegaette eagteegtga eececaaaga aaaagtgace 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 gagategtge tgacccagte ecetgecace etgteactgt etccaggega gagagetace 60	
etgteetge 69	
<210> 180	

```
<211> 69
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 180
                                                                       60
gagategtee tgacteagte accegetace etgageetga geeetggega gegggetaca
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
                                    10
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
<210> 182
<211> 69
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 182
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc
                                                                       60
atctcctgc
                                                                       69
<210> 183
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<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
                                   10
                5
Glm Pro Ala Ser Ile Ser Cys
<210> 184
<211> 69
<212> ADN
```

<213> Secuencia artificial
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 184 gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca 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
<210> 186 <211> 69 <212> ADN <213> Secuencia artificial
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 186 gacatecaga tgacecagte tecatectee etgtetgeat etgtaggaga cagagteace 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 tggtaccagc 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 tggtatcagc 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 tggtatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctac	45
<210> 191 <211> 15 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
<pre><400> 191 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr 1</pre>	
<210> 192 <211> 45 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético	
<400> 192 tggtatcagc 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	
<pre><400> 194 Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr 1</pre>	
<210> 195 <211> 45 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintét	ico
<400> 195 tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca 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 sintét	cico
<400> 197 ggggtcccct cgaggttcag tggcagtgga tctgggacag atttcacctt taccatcagt	60
agcctggaag ctgaagatgc tgcaacatat tactgt	96
<210> 198 <211> 96 <212> ADN <213> Secuencia artificial	

<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sinté	tico
<400> 198	
ggcgtgccct ctagattctc cggctccggc tctggcaccg actttacctt caccatctcc	60
agectggaag cegaggaege egecacetae tactge	96
<210> 199 <211> 96 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sinté	tico
<400> 199 ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcacctt cactatctct	60
agcctggaag ccgaggacgc 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 sinté	tico
<400> 201 gggatcccac ctcgattcag tggcagcggg tatggaacag attttaccct cacaattaat	60
aacatagaat ctgaggatgc tgcatattac ttctgt	96
<210> 202 <211> 32 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético	
<400> 202	

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 sintéti	со										
<400> 204 ggcgtgccct ctagattctc cggctccggc tctggcaccg agtttaccct gaccatctcc 6	50										
agectgeage eegacgactt egecacetae tactge	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 sintéti	со										
<400> 206 ggggtcccat caaggttcag tggaagtgga tctgggacag attttacttt caccatcagc 6	50										
agcctgcagc ctgaagatat tgcaacatat tactgt	96										

```
<210> 207
<211> 96
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 207
ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcacctt cactatctct
                                                                       60
                                                                       96
agcctgcagc ccgaggatat cgctacctac tactgt
<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
<210> 209
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 209
                                                                         30
ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa
<210> 210
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 210
                                                                         30
ttcggccagg gcaccaaggt ggaaatcaag
<210> 211
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 211
                                                                         30
ttcggtcaag gcactaaggt cgagattaag
```

<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	Г										
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	i										
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 115 120 125	ļ										
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	L										

<210> 212 <211> 327

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys 230 235 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp 250 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys 265 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser 295 300 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser 305 310 315 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys <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 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln 40 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser 90 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys 105 100 <210> 214

<211> 326 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2	14
---------	----

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 100 100 105 110

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

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

Asn	Gln	Val	Ser	Leu 245	Thr	Cys	Leu	Val	Lys 250	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser 255	Asp
Ile	Ala	Val	Glu 260	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly 265	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn 270	Tyr	Lys
Thr	Thr	Pro 275	Pro	Val	Leu	Asp	Ser 280	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe 285	Leu	Tyr	Ser
Arg	Leu 290	Thr	Val	Asp	Lys	Ser 295	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly 300	Asn	Val	Phe	Ser
Сув 305	Ser	Val	Met	His	Glu 310	Ala	Leu	His	Asn	His 315	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser 320
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu 325	Gly										
<211 <212)> 21 L> 33 2> PI B> Ho	30 RT	sapi	ens											
)> 21 Ser	_	Lys	Gly 5	Pro	Ser	Val	Phe	Pro 10	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser 15	Lys
Ser	Thr	Ser	Gly 20	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu 25	Gly	Суз	Leu	Val	Lys 30	Asp	Tyr
Phe	Pro	G1u 35	Pro	Val	Thr	Val	Ser 40	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala 45	Leu	Thr	Ser
G1y	Val 50	His	Thr	Phe	Pro	Ala 55	Val	Leu	Gln	Ser	Ser 60	Gly	Leu	Tyr	Ser
Leu 65	Ser	Ser	Val	Val	Thr 70	Val	Pro	Ser	Ser	Ser 75	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr 80
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val 85	Asn	His	Lys	Pro	Ser 90	Asn	Thr	Lys	Val	Asp 95	Lys
_			_	_	e	Cue	Δsn	T.vs	Thr	Hie	Thr	Cue	Dro	B	_
Arg	Val	Glu	100	туs	ser	CYS		105	1111		****	Cys	110	PFO	Cys

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val I 190 Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asp Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Glu Pro Gln Asp I I I I I I I I I I I I I I I I I I I																	
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn T Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Thr Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser As Intervention As Intervention In		Pro	Ala		Glu	Leu	Leu	Gly		Pro	Ser	Val	Phe		Phe	Pro	Pro
145 150 155 1 Tyr Val Asp Gly Val 165 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val I 180 Wal Ser Val Leu Thr Val I 190 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val I 180 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Arg Glu 195 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Arg 205 Val Ser Arg Glu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Glu 220 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Grap Pro Ser Arg Glu Grap Pro Ser Arg Glu Pro 235 Yal Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Trans Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Arg 265 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Arg 260 Yal Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Fro 280 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gln Gly Arg 290 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Trans 315 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		Lys		Lys	Asp	Thr	Leu		Ile	Ser	Arg	Thr		Glu	Val	Thr	Cys
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val I 180			Val	Val	Asp	Val		His	Glu	Asp	Pro		Val	Lys	Phe	Asn	Trp 160
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Azg Cln Pro Arg Glu Pro Gln Val Ser Leu Tyr Lys Asn Gln Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Ser Asp Leu Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Gln Pro Gln Val Glu Trp Cys Leu Asp Gly Gln Pro Gln Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Gla Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe For Cys		Tyr	Val	Asp	Gly		Glu	Val	His	Asn		Lys	Thr	Lys	Pro	-	Glu
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Glu Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Pro 230		Glu	Gln	Tyr		Ser	Thr	Tyr	Arg		Val	Ser	Val	Leu		Val	Leu
210 215 220 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu G 225 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe T 255 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu A 265 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe F 285 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly A 300 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr T 315 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		His	Gln		Trp	Leu	Asn	Gly		Glu	Tyr	Lys	Cys		Val	Ser	Asn
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe T 245 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu A 260 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe P 285 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly A 290 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr T 305 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		Lys		Leu	Pro	Ala	Pro	_	Glu	Lys	Thr	Ile		Lys	Ala	Lys	Gly
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu A 260 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe F 275 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly A 290 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr T 305 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			Pro	Arg	Glu	Pro		Val	Tyr	Thr	Leu		Pro	Ser	Arg	Glu	Glu 240
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe F 275 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly A 290 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr T 305 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		Met	Thr	Lys	Asn		Val	Ser	Leu	Thr		Leu	Val	Lys	Gly		Tyr
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly A 290 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr T 305 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		Pro	Ser	Asp		Ala	Val	Glu	Trp		Ser	Asn	Gly	Gln		Glu	Asn
290 295 300 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr T 305 310 315 3 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		Asn	Туг		Thr	Thr	Pro	Pro		Leu	Asp	Ser	Asp		Ser	Phę	Phe
305 310 315 3 Gln Lys Ser Leu Ser Pro Gly Lys		Leu	_	Ser	Lys				-	_		Arg	-		Gln	Gly	Asn
			Phe	Ser	Cys	Ser		Met	His	Glu	Ala		His	Asn	His	Tyr	Thr 320
		Gln	Lys	Ser	Leu		Leu	Ser	Pro	Gly	-						
<210> 216	•	<210	> 21	16													
<211> 330		_															
<212> PRT																	

<213> Homo sapiens

<400> 216

1 1	ser	rnr	∟уѕ	5 5	Pro	ser	vai	Pue	10	ren	АІА	Pro	ser	ser 15	тÀ2
Ser	Thr	Ser	Gly 20	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu 25	G1y	Сув	Leu	Val	Lys 30	Asp	Tyr
Phe	Pro	Glu 35	Pro	Val	Thr	Val	Ser 40	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala 45	Leu	Thr	Ser
Gly	Val 50	His	Thr	Phe	Pro	Ala 55	Val	Leu	Gln	Ser	ser 60	Gly	Leu	Τγτ	Ser
Leu 65	Ser	Ser	Val	Val	Thr 70	Val	Pro	Ser	Ser	Ser 75	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr 80
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val 85	Asn	His	Lys	Pro	Ser 90	Asn	Thr	Lys	Val	Asp 95	Lys
Arg	Val	Glu	Pro 100	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys 105	Thr	His	Thr	Cys	Pro 110	Pro	Cys
Pro	Ala	Pro 115	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly 120	Pro	Ser	Val	Phe	Leu 125	Phe	Pro	Pro
Lys	Pro 130	Lys	Asp	Thr	Leu	Met 135	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro 140	Glu	Val	Thr	Cys
Val 145	Val	Val	Asp	Val	Ser 150	His	Glu	Asp	Pro	Glu 155	Val	Lys	Phe	Asn	Trp 160
Tyr	Val	Asp	Gly	Val 165	Glu	Val	His	Asn	Ala 170	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg 175	Glu
Glu	Gln	Tyr	Ala 180	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val 185	Val	Ser	Val	Leu	Thr 190	Val	Leu
His	Gln	Asp 195	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys 200	Glu	Tyr	Lys	Сув	Lys 205	Val	Ser	Asn
Lys	Ala 210	Leu	Pro	Ala	Pro	11e 215	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser 220	Lys	Ala	Lys	Gly
Gln 225	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln 230	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro 235	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu 240
Met	Thr	Lys	Asn	Gln 245	Val	Ser	Leu	Thr	Cys 250	Leu	Val	Lys	Gly	Phe 255	Tyr

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 290 300

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 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

GIU	GIN	Tyr	180	Ser	Thr	Tyr	Arg	185	Val	Ser	vaı	Leu	190	vai	Leu
His	Gln	Asp 195	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys 200	Glu	Tyr	Lys	Сув	Lys 205	Val	Ser	Asn
Lys	Ala 210	Leu	Ala	Ala	Pro	Ile 215	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser 220	Lys	Ala	Lys	Gly
Gln 225	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln 230	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro 235	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu 240
Met	Thr	Lys	Asn	Gln 245	Val	Ser	Leu	Thr	Cys 250	Leu	Val	Lys	G1y	Phe 255	Tyr
Pro	Ser	Asp	Ile 260	Ala	Val	Glu	Trp	Glu 265	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro 270	Glu	Asn
Asn	Tyr	Lys 275	Thr	Thr	Pro	Pro	Val 280	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly 285	Ser	Phe	Phe
Leu	Tyr 290	Ser	Lys	Leu	Thr	Val 295	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp 300	Gln	Gln	Gly	Asn
Val 305	Phe	Ser	Сув	Ser	Val 310	Met	His	Glu	Ala	Leu 315	His	Asn	His	Tyr	Thr 320
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser 325	Leu	Ser	Pro	G1y	Lys 330						
<210)> 2:	18													
<211															
<212															
<213) > T(OIIIO	sapi	ens											
<400	> 2:	18													
Ala 1	Ser	Thr	Lys	Gly 5	Pro	Ser	Val	Phe	Pro 10	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser 15	Lys
Ser	Thr	Ser	Gly 20	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu 25	Gly	Cys	Leu	Val	Lys 30	Asp	Tyr
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser

Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

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

170

165

		35					40					45			
Gly	Val 50	His	Thr	Phe	Pro	Ala 55	Val	Leu	Gln	Ser	Ser 60	Gly	Leu	Tyr	Ser
Leu 65	Ser	Ser	Val	Val	Thr 70	Val	Pro	Ser	Ser	Ser 75	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr 80
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val 85	Asn	His	Lys	Pro	Ser 90	Asn	Thr	Lys	Val	Asp 95	Lys
Arg	Val	Glu	Pro 100	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys 105	Thr	His	Thr	Cys	Pro 110	Pro	Cys
Pro	Ala	Pro 115	Glu	Ala	Ala	Gly	Gl y 120	Pro	Ser	Val	Phe	Leu 125	Phe	Pro	Pro
Lys	Pro 130	Lys	Asp	Thr	Leu	Met 135	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro 140	Glu	Val	Thr	Cys
Val 145	Val	Val	Asp	Val	Ser 150	His	Glu	Asp	Pro	Glu 155	Val	Lys	Phe	Asn	Trp 160
Tyr	Val	Asp	Gly	Val 165	Glu	Val	His	Asn	Ala 170	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg 175	Glu
Glu	Gln	Tyr	Asn 180	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val 185	Val	Ser	Val	Leu	Thr 190	Val	Leu
His	Gln	Asp 195	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys 200	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys 205	Val	Ser	Asn
Lys	Ala 210	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile 215	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser 220	Lys	Ala	Lys	Gly
Gln 225	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln 230	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro 235	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu 240
Met	Thr	Lys	Asn	Gln 245	Val	Ser	Leu	Thr	Cys 250	Leu	Val	Lys	Gly	Phe 255	Tyr
Pro	Ser	Asp	11e 260	Ala	Val	Glu	Trp	Glu 265	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro 270	Glu	Asn
Asn	Tyr	_	Thr	Thr	Pro	Pro		Leu	Asp	Ser	Asp	_	Ser	Phe	Phe
Leu	Tyr 290	275 Ser	Lys	Leu	Thr	Val 295	280 Asp	Lys	Ser	Arg	Trp 300		Gln	Gly	Asn
Val 305	Phe	Ser	Cys	Ser	V al 310	Met	His	Glu	Ala	Leu 315		Asn	His	Tyr	Thr 320
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser 325	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys 330						

```
<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
<223> Descripción de la secuencia artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 223
                                                                         24
tggactactg ggacgggagc ttac
<210> 224
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 224
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His
<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
<210> 226
<211> 17
```

```
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<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
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
               5
<210> 228
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 228
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
                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
                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
               5
```

```
<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
               5
<210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 232
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
<210> 233
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 233
Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
               5
<210> 234
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 234
Trp Ala Ser
<210> 235
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 235
```

Tyr 1	Asn	Ser	Tyr	Pro 5	Leu												
<210 <211 <212 <213	.> 12 !> PI	20 RT	ncia	art	ific	ial											
<220 <223		escr	ipci	ón d	le la	see	cuen	cia	arti	fici	ial:	Pol	ipép	tido	sin	tético	
<400			_			_						_	_				
Glu 1	Val	Gln	Leu	Val 5	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu 10	Val	Lys	Lys	Pro	Gly 15	Ala		
Thr	Val	Lys	Ile 20	Ser	Cys	Lys	Val	Ser 25	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr 30	Ser	Tyr		
Trp	Met	Tyr 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Arg	Gly	Gln	Arg	Leu 45	Glu	Trp	Ile		
Gly	Arg 50	Ile	Asp	Pro	Asn	Ser 55	Gly	Ser	Thr	Lys	Tyr 60	Asn	Glu	Lys	Phe		
Lys 65	Asn	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80		
Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys		
Ala	Arg	Asp	Tyr 100	Arg	Lys	Glу	Leu	Tyr 105	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp 110	Gly	Gln		
Gly	Thr	Thr 115	Val	Thr	Val	Ser	Ser 120										
<210 <211 <212 <213	.> 36 !> AI	50 DN	ncia	art	ific	ial											
<220 <223		escr	ipci	ón d	le la	se se	cuen	cia	arti	fici	ial:	Pol	inuc	leót	:ido	sintétic	o
<400 gagg			tggta	acagt	a tç	1්ට්ට්ට්	ctgaç	g gto	gaaga	agc	ctg	jggct	ac a	agtga	aaat	c f	50
tcct	gcaa	agg t	ttct	ggct	a ca	acctt	caco	agt	tact	gga	tgta	actg	ggt (gcgad	aggc	t 12	20
cgto	gaca	aac q	gaatt	gagt	g ga	atago	gtago	g ati	gato	cta	ataç	gtggg	gag t	acta	agta	c 18	3 (
aatç	jagaa	ıgt t	caaç	gaaca	ag at	tcac	ccato	tc	cagaç	jaca	atto	ccaaç	jaa (cacgo	tgta	t 24	10
ctto	aaat	ga a	acago	cctga	ag aç	geega	aggad	c acq	gaca	gtgt	atta	actgt	gc a	aggg	gacta	t 30)(
agaa	ıaggo	ggc t	ctat	gata	at go	gacta	actgo	g ggd	ccago	gca	ccad	cgt	gac o	gtgt	cata	c 3 (30
<216	> 23	38															

<211> 1341 <212> ADN <213> Secuencia artificial <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético <400> 238 gaggtecage tggtacagte tggggetgag gtgaagaage etggggetae agtgaaaate 60 120 teetgeaagg tttetggeta cacetteace agttactgga tgtactgggt gegacagget cgtggacaac gccttgagtg gataggtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac 180 aatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240 300 cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360 gettecacea agggeceate egtettecee etggegeeet getecaggag eaceteegag 420 agcacagecg coetgggetg cetggteaag gactacttee cegaaceggt gaeggtgteg 480 540 tggaactcag gegeeetgae cageggegtg cacacettee eggetgteet acagteetea 600 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660 aaatatggtc ccccatgccc accgtgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 720 780 ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 840 tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960 tgcaaggtgt ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020 gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080 1140 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200 gacggetect tetteeteta cagcaggeta accgtggaca agagcaggtg geaggagggg 1260 aatgtettet eatgeteegt gatgeatgag getetgeaca accaetaeac acagaagage 1320 ctctccctgt ctctgggtaa a 1341 <210> 239 <211> 107 <212> PRT <213> Secuencia artificial <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 239

Ala 1	Ile	Gln	Leu	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Leu	Ser	Ala	Ser	Val 15	Gly	
Asp	Arg	Val	Thr 20	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala 25	Ser	Gln	Asp	Val	Gly 30	Thr	Ala	
Val	Ala	Trp 35	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro 40	G1y	Gln	Ser	Pro	Gln 45	Leu	Leu	Ile	
Tyr	Trp 50	Ala	Ser	Thr	Arg	His 55	Thr	Gly	Val	Pro	Ser 60	Arg	Phe	Ser	Gly	
Ser 65	Gly	Ser	G1y	Thr	Asp 70	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile 75	Ser	Ser	Leu	Glu	Ala 80	
Glu	Asp	Ala	Ala	Thr 85	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln 90	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Pro 95	Leu	
Thr		Gly .00	Gln	Gly	Thr	_	_	Glu	Ile	Lys						
<211 <212 <213 <220	100 105 210> 240 211> 321 212> ADN 2213> Secuencia artificial 220> 223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético															
	(223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético (400> 240 gocatocagt tgacccagto tocatoctoo otgtotgoat otgtaggaga cagagtoaco 60															
atca	ctto	jca a	ggco	cagto	ca go	gatgt	gggt	act	gete	gtag	cctç	gtac	ect ç	gcaga	agcca	120
gggc	agto	ete d	cacaç	gata	et ga	itcta	attgg	g gca	tcca	accc	ggca	acact	gg g	gtc	ecctcg	180
aggt	tcaç	gtg (gcagt	ggat	c to	ggad	cagat	ttc	cacct	tta	ccat	cagt	ag o	cctg	gaaget	240
gaaç	gatgo	etg o	caaca	atatt	a ct	gtca	agcaç	; tat	aaca	igct	atco	etete	ac ç	gtte	gccaa	300
ggga	ccaa	agg t	ggaa	aatca	aa a											321
<210 <211 <212 <213	.> 21 !> PF	L4 RT	ncia	art	ific	ial										
<220 <223		escr	ipci	ón d	e la	seo	cuen	cia	arti	fici	lal:	Pol	ipép	tido	sintético	o
<400)> 24	41														

Ala 1	Ile	Gln	Leu	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Leu	Ser	Ala	Ser	Val 15	Gly	
Asp	Arg	Val	Thr 20	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala 25	Ser	Gln	Asp	Val	Gly 30	Thr	Ala	
Val	Ala	Trp 35	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro 40	Gly	Gln	Ser	Pro	Gln 45	Leu	Leu	Ile	
Tyr	Trp 50	Ala	Ser	Thr	Arg	His 55	Thr	Gly	Val	Pro	Ser 60	Arg	Phe	Ser	Gly	
Ser 65	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp 70	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile 75	Ser	Ser	Leu	Glu	Ala 80	
Glu	Asp	Ala	Ala	Thr 85	Tyr	Tyr	Сув	Gln	Gln 90	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Pro 95	Leu	
Thr	Phe	Gly		Gly	Thr	Lys	Val		Ile	Lys	Arg	Thr		Ala	Ala	
Pro	Ser	Val 115	100 Phe	Ile	Phe	Pro	Pro 120	105 Ser	Asp	Glu	Gln	Leu 125	110 Lys	Ser	Gly	
Thr	Ala 130	Ser	Val	Val	Cys	Leu 135	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr 140	Pro	Arg	Glu	Ala	
Lys 145	Val	Gln	Trp	Lys	Val 150	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln 155	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln 160	
Glu	Ser	Val	Thr	Glu 165	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp 170	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu 175	Ser	
Ser	Thr	Leu	Thr 180	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp 185	Tyr	Glu	Lys	His	Lys 190	Val	Tyr	
Ala	Cys	Glu 195	Val	Thr	His	Gln	Gly 200	Leu	Ser	Ser	Pro	Val 205	Thr	Lys	Ser	
Phe	Asn 210	Arg	Gly	Glu	Cys											
<210																
<211 <212																
<213			ncia	art	ific	ial										
<226)>															
<223	3> De	escr	ipci	ón d	le la	sec	cuen	cia	arti	fici	ial:	Pol	inuc	leót	ido	sintético
<400)> 24	12														

gccatccagt	tgacccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgca	aggccagtca	ggatgtgggt	actgctgtag	cctggtacct	gcagaagcca	120
gggcagtctc	cacageteet	gatctattgg	gcatccaccc	ggcacactgg	ggtcccctcg	180
aggttcagtg	gcagtggatc	tgggacagat	ttcaccttta	ccatcagtag	cctggaagct	240
gaagatgctg	caacatatta	ctgtcagcag	tataacagct	atcctctcac	gttcggccaa	300
gggaccaagg	tggaaatcaa	acgtacggtg	gctgcaccat	ctgtcttcat	cttcccgcca	360
tctgatgagc	agttgaaatc	tggaactgcc	tctgttgtgt	gcctgctgaa	taacttctat	420
cccagagagg	ccaaagtaca	gtggaaggtg	gataacgccc	tccaatcggg	taactcccag	480
gagagtgtca	cagagcagga	cagcaaggac	agcacctaca	gcctcagcag	caccctgacg	540
ctgagcaaag	cagactacga	gaaacacaaa	gtctacgcct	gcgaagtcac	ccatcagggc	600
ctgagctcgc	ccgtcacaaa	gagetteaac	aggggagagt	gt		642

<210> 243

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 243

Glu 1	Val	Gln	Leu	Val 5	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu 10	Val	Lys	Lys	Pro	Gly 15	Ala
Thr	Val	Lys	Ile 20	Ser	Cys	Lys	Val	Ser 25	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr 30	Ser	Tyr
Trp	Met	Tyr 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Arg	Gly	Gln	Arg	Leu 45	Glu	Trp	Ile
Gly	Arg 50	Ile	Asp	Pro	Asn	Ser 55	Gly	Ser	Thr	Lys	Tyr 60	Asn	Glu	Lys	Phe
Lys 65	Asn	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
Ala	Arg	Asp	Tyr 100	Arg	Lys	Gly	Leu	Tyr 105	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp 110	Gly	Gln
Gly	Thr	Thr 115	Val	Thr	Val	Ser	Ser 120	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly 125	Pro	Ser	Val
Phe	Pro 130	Leu	Ala	Pro	Сув	Ser 135	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu 140	Ser	Thr	Ala	Ala
Leu 145	Gly	Cys	Leu	Val	Lys 150	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu 155	Pro	Val	Thr	Val	Ser 160
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala 165	Leu	Thr	Ser	Gly	V al 170	His	Thr	Phe	Pro	Ala 175	Val
Leu	Gln	Ser	Ser 180	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu 185	Ser	Ser	Val	Val	Thr 190	Val	Pro
Ser	Ser	Ser 195	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr 200	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val 205	Asp	His	Lys
Pro	Ser 210	Asn	Thr	Lys	Val	Asp 215	Lys	Arg	Val	Glu	Ser 220	Lys	Tyr	Gly	Pro

Phe	Leu	Phe	Pro	Pro 245	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr 250	Leu	Met	Ile	Ser	Arg 255	Thr
Pro	Glu	Val	Thr 260	Cys	Val	Val	Val	Asp 265	Val	Ser	Gln	Glu	Asp 270	Pro	Glu
Val	Gln	Phe 275	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp 280	Gly	Val	Glu	Val	His 285	Asn	Ala	Lys
Thr	Lys 290	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln 295	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr 300	Arg	Val	Val	Ser
Val 305	Leu	Thr	Val	Leu	His 310	Gln	Asp	Trp	Leu	As n 315	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys 320
Сув	Lys	Val	Ser	Asn 325	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser 330	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr 335	Ile
Ser	Lys	Ala	Lys 340	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu 345	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr 350	Leu	Pro
Pro	Ser	Gln 355	Glu	Glu	Met	Thr	Lys 360	Asn	Gln	Val	Ser	Leu 365	Thr	Сув	Leu
Val	Lys 370	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser 375	Asp	Ile	Ala	Val	Glu 380	Trp	Glu	Ser	Asn
G1y 385	Gln	Pro	Glu	Азп	А вп 390	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro 395	Pro	Val	Leu	Asp	Ser 400
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe 405	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu 410	Thr	Val	Asp	Lys	Ser 415	Arg
Trp	Gln	Glu	Gly 420	Asn	Val	Phe	Ser	Cys 425	Ser	Val	Met	His	Glu 430	Ala	Leu
His	Asn	His 435	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser 440	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu 445	Gly	Lys	
<216															
<212															
<213	S> Se	ecue	ncia	art	ific	ial									
<228 <223		escr	ipci	ón d	e la	sed	cuen	cia	arti	fici	al:	Pép	tido	sin	ntético
<400 Gly 1			Phe	Thr 5	Ser	Tyr	Trp	Met	Tyr 10						
<216)> 24	15													
											245				

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

```
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<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
                                    10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Lys Gly
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
                              105
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
<210> 246
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<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
               5
```

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe 55 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu 105 <210> 247 <211> 440 <212> PRT <213> Secuencia artificial <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 Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser 105

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

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe 410 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys 420 425 Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys 435 <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 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly 115 120

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln 150 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser 170 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys 210 <210> 249 <211> 447 <212> PRT <213> Secuencia artificial <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 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln 105

Gly	Thr	Thr 115	Val	Thr	Val	Ser	Ser 120	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly 125	Pro	Ser	Val
Phe	Pro 130	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser 135	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu 140	Ser	Thr	Ala	Ala
Leu 145	Gly	Суз	Leu	Val	Lys 150	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu 155	Pro	Val	Thr	Val	Ser 160
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala 165	Leu	Thr	Ser	Gly	Val 170	His	Thr	Phe	Pro	Ala 175	Val
Leu	Gln	Ser	Ser 180	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu 185	Ser	Ser	Val	Val	Thr 190	Val	Pro
Ser	Ser	Ser 195	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr 200	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val 205	Asp	His	Lys
Pro	Ser 210	Asn	Thr	Lys	Val	Asp 215	Lys	Arg	Val	Glu	Ser 220	Lys	Tyr	Gly	Pro
Pro 225	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro 230	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu 235	Gly	Gly	Pro	Ser	Val 240
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro 245	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr 250	Leu	Met	Ile	Ser	Arg 255	Thr
Pro	Glu	Val	Thr 260	Сув	Val	Val	Val	Asp 265	Val	Ser	Gln	Glu	Asp 270	Pro	Glu
Val	Gln	Phe 275	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp 280	Gly	Val	Glu	Val	His 285	Asn	Ala	Lys
Thr	Lys 290	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln 295	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr 300	Arg	Val	Val	Ser
Val 305	Leu	Thr	Val	Leu	His 310	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn 315	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys 320
Сув	Lys	Val	Ser	A sn 325	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser 330	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr 335	Ile
Ser	Lys	Ala	Lys 340	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu 3 4 5	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr 350	Leu	Pro
Pro	Ser	Gln 255	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg 405 410 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu 420 425 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys 440 <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 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg 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 130	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser 135	Val	Val	Суз	Leu	Leu 140	Asn	Asn	Phe	Tyr
Pro 145	Arg	Glu	Ala	Lys	Val 150	Gln	Trp	Lys	Val	Asp 155	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser 160
Gly	Asn	Ser	Gln	Glu 165	Ser	Val	Thr	Glu	Gln 170	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser 175	Thr
Tyr	Ser	Leu	Ser 180	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu 185	Ser	Lys	Ala	Asp	Туг 190	Glu	Lys
His	Lys	Val 195	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val 200	Thr	His	Gln	G1y	Leu 205	Ser	Ser	Pro

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys 210

REIVINDICACIONES

1. Un producto combinado que comprende un compuesto de fórmula (I):

o una sal farmacéuticamente aceptable o cocristal 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):

(I), o una sal farmacéuticamente aceptable o cocristal 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 20 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 hogdkininano, o una leucemia (por ejemplo, una leucemia 25 mieloide o una leucemia linfoide).
 - 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.
 - 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.
- 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, 35 MPDL3280A, MEDI4736 y MDX-1105.
 - 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.
 - 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.
- 9. El producto combinado para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, 3, 4 o 5, donde el agente inmunoterapéutico es 45 un anticuerpo anti-PD-1.
 - 10. El producto combinado para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde el anticuerpo anti-PD-1 comprende:

254

(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

30

40

5

ES 2 761 910 T3

- 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;
- (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
- (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.
- 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.
- 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.
 - 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.
- 35 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;
- (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.
- 16. El producto combinado para su uso de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, donde la molécula de anticuerpo anti-60 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.
 - 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

65

ES 2 761 910 T3

donde el agente inmunoterapéutico se administra a la vez que, antes que, o después que el compuesto de Fórmula (I).

Figuras

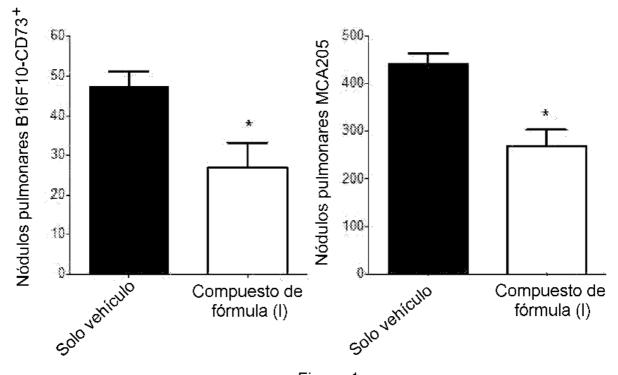


Figura 1a

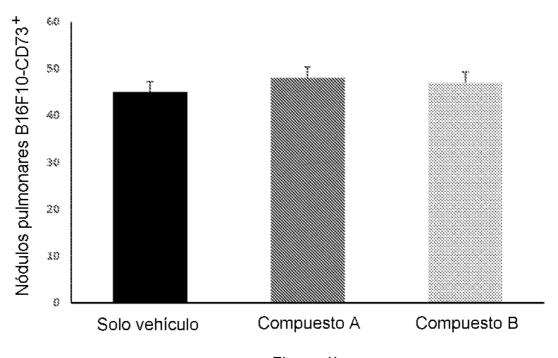


Figura 1b

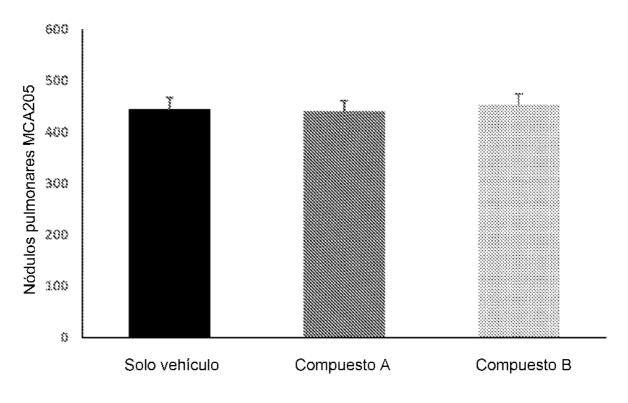


Figura 1c

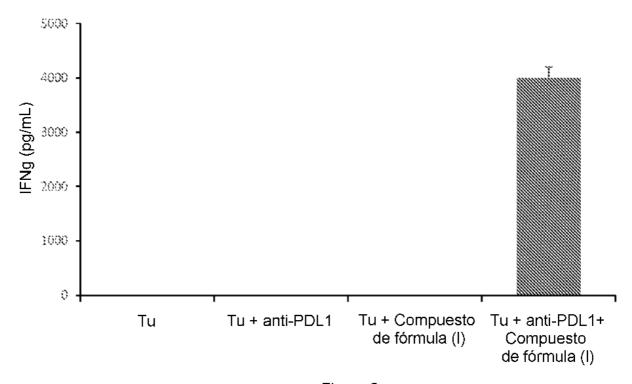


Figura 2 258

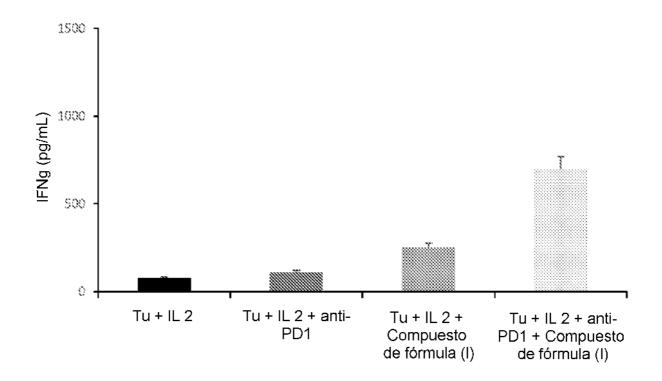


Figura 3

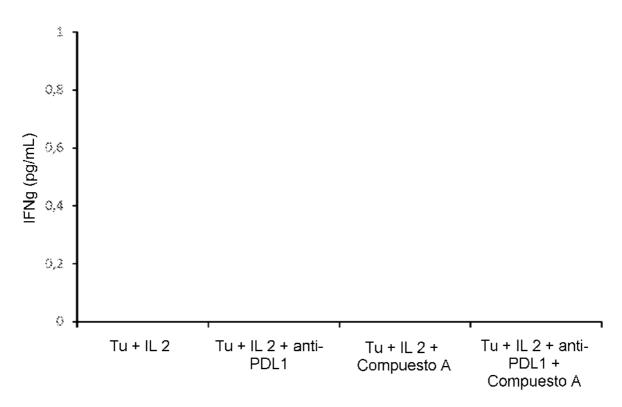


Figura 4

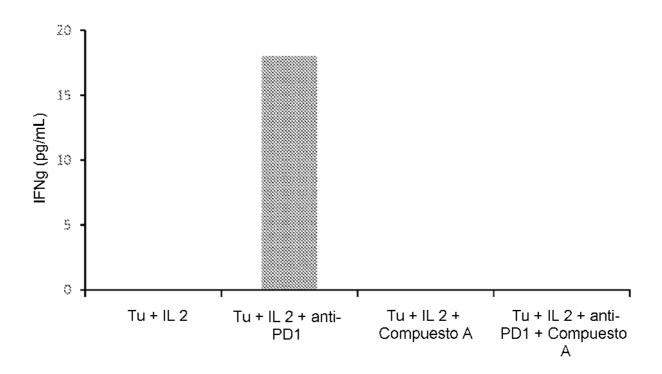


Figura 5

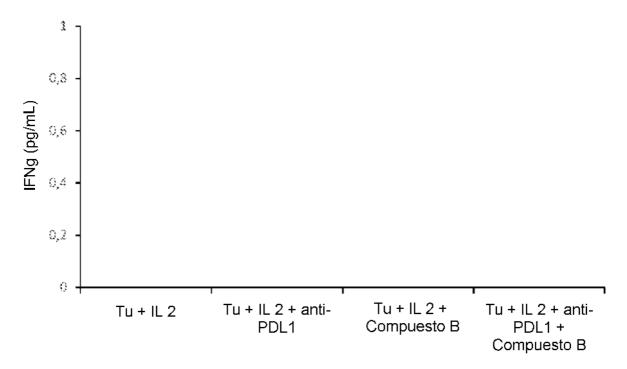
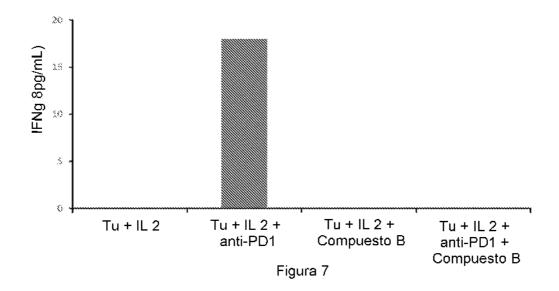


Figura 6



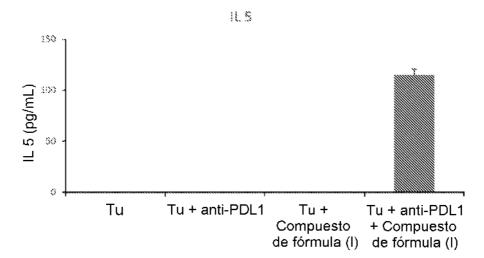


Figura 8a

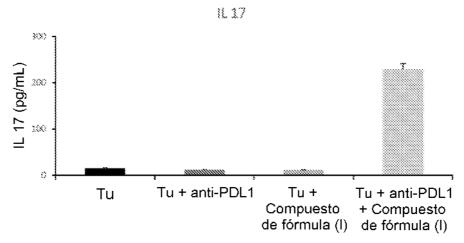
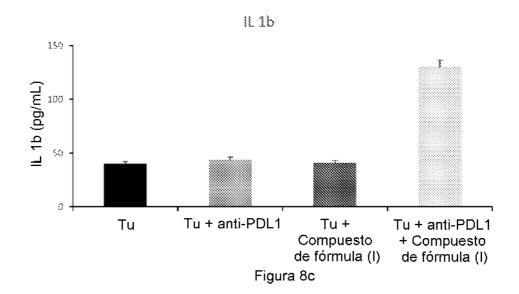


Figura 8b



IL 13

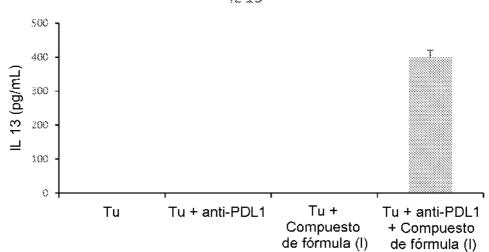


Figura 8d

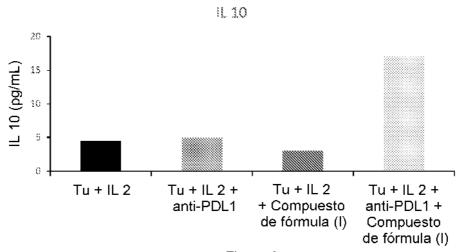


Figura 8e

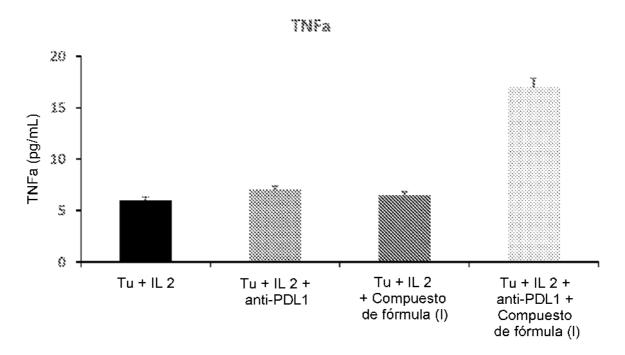


Figura 8f

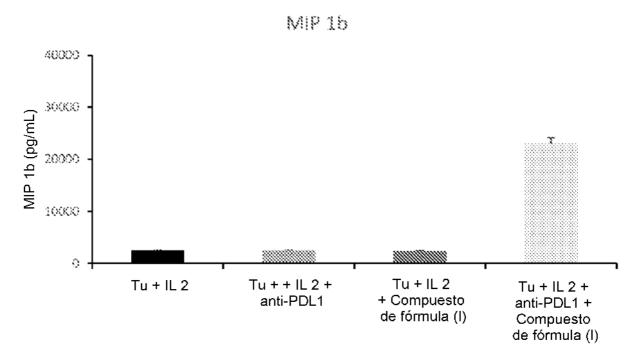


Figura 8g

Clon N.°.	Concentración	Secuencia								
	μg/mL		HC		LC					
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3			
		4	HC únic	as	9 LC únicas					
1	23.3	a	а	а	b	a	С			
2	45 <i>.</i> 5	a	a	а	е	а	b			
3	58.4	a	b	b	е	a	b			
4	52.9	а	b	b	b	b	d			
5	30	a	а	а	b	ь	d			
6	7.9	а	а	а	С	а	a			
7	24.9	а	а	a	b	ь	` a			
8	32.8	a	b	b	a	а	a			
9	16.3	a	a	а	a	a	a			
10	61.5	a	b	b	b	a	а			
11	31.4	a	а	a	b	a	а			
12	34.8	a	a	a	е	С	a			
13	8.6	а	а	a	d	Б	a			
14	48.4	b	р	b	Ь	a	а			
15	20.7	b	Ь	b	a	a	a			
16	32.8	a	С	b	a	a	a			

Figura 9

Clon	Conc.			Secu	encia	3	Clasificación	Unión competitiva		Clasificación	
N.°	μg/mL	HC			LC			Datos	1er	2.°	
	, .	FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3	FACS	ехр.	exp.*	
Quimérico	20.6	4 HC únicas			9 LC únicas						
1	23.3	a	a	a	b	a	С	2	7	2	Α
2	45.5	а	a	a	е	a	b	6	3	2	D
3	58.4	a	b	b	е	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	Ф	d	5	5		Α
6	7.9	a	a	a	c_	a	a	1	7	3	D
7	24.9	а	a	а	b	b	а	4	7		D
8	32.8	a	b	b	а	а	a	7	7	4	C
9	16.3	a	a	a	а	а	a	7	2	4	В
10	61.5	a	b	ь	b	a	a	7	6		C
11	31.4	a	a	a	b	a	a	6	4		В
12	34.8	a	a	a	е	С	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	Ь	b	b	a	а	a	6	7	15	С
16	32.8	a	С	b	а	a	a	15	16	15	C

^{*}las celdas vacías significan peor que 4

Figura 10