

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 684**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2015** **PCT/US2015/020474**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2015** **WO15138920**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2015** **E 15713290 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019** **EP 3116909**

54 Título: **Moléculas de anticuerpos contra LAG-3 y usos de los mismos**

30 Prioridad:

14.03.2014 US 201461953536 P

03.10.2014 US 201462059690 P

19.12.2014 US 201462094889 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
02.07.2020

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (50.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH y

IMMUTEP S.A.S. (50.0%)

72 Inventor/es:

TRIEBEL, FREDERIC;

BRIGNONE, CHRYSTELLE;

BLATTNER, WALTER A.;

MATARAZA, JENNIFER MARIE;

SABATOS-PEYTON, CATHERINE ANNE;

CHANG, HWAI WEN y

FREY, GERHARD JOHANN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 770 684 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Moléculas de anticuerpos contra LAG-3 y usos de los mismos

Antecedentes

El Gen-3 de activación de linfocitos, o LAG-3 (también conocida como CD223), es un miembro de la familia de supergenes de inmunoglobulina, y se expresa en las células T activadas (Huard et al. (1994) Immunogenetics 39: 213), células NK (Triebel et al. (1990) J. Exp. Med. 171: 1393-1405), células T reguladoras (Huang et al. (2004) Immunity 21: 503-513; Camisaschi et al. (2010) J Immunol. 184: 6545-6551; Gagliani et al. (2013) Nat Med 19: 739-746), y células dendríticas plasmacitoides (DC) (Workman et al. (2009) J Immunol 182: 1885-1891). LAG-3 es una proteína de membrana codificada por un gen ubicado en el cromosoma 12, y está relacionada estructural y genéticamente con CD4.

Similar al CD4, LAG-3 puede interactuar con moléculas de MHC de clase II en la superficie celular (Baixeras et al. (1992) J. Exp. Med. 176: 327-337; Huard et al. (1996) Eur. J. Immunol 26: 1180-1186). Se ha sugerido que la unión directa de LAG-3 a MHC de clase II juega un papel en la subregulación de la estimulación dependiente de antígeno de linfocitos T CD4⁺ (Huard et al. (1994) Eur. J. Immunol. 24: 3216-3221) y también se ha demostrado que el bloqueo de LAG-3 revitaliza los linfocitos CD8⁺ tanto en el tumor como en el autoantígeno (Gross et al. (2007) J Clin Invest. 117: 3383-3392) y modelos virales (Blackburn et al. (2009) Nat. Immunol. 10: 29-37). Además, la región intracitoplasmática de LAG-3 puede interactuar con LAP (proteína asociada a LAG-3), que es una molécula de transducción de señales implicada en la subregulación de la vía de activación de CD3/TCR (Iouzalet et al. (2001) Eur J. Immunol. 31: 2885-2891). Además, se ha demostrado que las células T reguladoras CD4⁺ CD25⁺ (T_{reg}) expresan LAG-3 tras la activación, lo que contribuye a la actividad supresora de las células T_{reg} (Huang, C. et al. (2004) Immunity 21: 503-513). El LAG-3 también puede regular negativamente la homeostasis de las células T por las células T_{reg} en mecanismos independientes y dependientes de las células T (Workman, C. J. y Vignali, D. A. (2005) J. Immunol. 174: 688-695). El documento WO-A-2010/019570 describe anticuerpos monoclonales aislados que se unen específicamente a LAG-3 con alta afinidad, métodos para detectar LAG-3 y métodos para tratar respuestas inmunes estimulantes usando un anticuerpo anti-LAG-3 descrito. El documento WO-A-2014/008218 también describe anticuerpos monoclonales aislados que se unen específicamente a LAG-3, métodos para detectar LAG-3 y como métodos para estimular respuestas inmunes usando un anticuerpo anti LAG-3.

Dada la importancia de LAG-3 en la subregulación de una respuesta inmune, existe la necesidad de desarrollar novedosos agentes que modulan su actividad para activar el sistema inmune. Tales agentes pueden usarse, por ejemplo, para la inmunoterapia contra el cáncer y el tratamiento de otras afecciones, tales como la infección crónica.

Resumen

La invención se expone en las reivindicaciones. La invención proporciona moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 humanizado, composiciones farmacéuticas, ácidos nucleicos, vectores de expresión, células huésped, métodos para producir una molécula de anticuerpo humanizado, métodos para detectar LAG-3 y usos médicos, como se define en las reivindicaciones. La molécula de anticuerpo humanizado de la invención es capaz de unirse al Gen-3 de activación de linfocitos humanos (LAG-3) con una constante de disociación (K_D) de menos de 0.2 nM según lo determinado por un método Biacore, y comprende las secuencias marco y de CDR establecidas en la reivindicación 1.

Los aspectos y realizaciones de la divulgación se proporcionan a continuación.

En el presente documento se divulgan moléculas de anticuerpos (por ejemplo, moléculas de anticuerpos humanizados) que se unen al gen-3 de activación de linfocitos (LAG-3) con alta afinidad y especificidad. En una realización, las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 incluyen una combinación novedosa de regiones marco (por ejemplo, FW1, FW2, FW3 y/o FW4), por ejemplo, novedosas combinaciones de regiones marco de cadena pesada y/o regiones marco de cadena ligera. También se proporcionan moléculas de ácido nucleico que codifican las moléculas de anticuerpo, vectores de expresión, células huésped y métodos para fabricar las moléculas de anticuerpo. También se proporcionan inmunocombinados, moléculas de anticuerpos multispecíficos o biespecíficos y composiciones farmacéuticas que comprenden las moléculas de anticuerpos. Las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 divulgadas en el presente documento pueden usarse (solas o en combinación con otros agentes o modalidades terapéuticas) para tratar, prevenir y/o diagnosticar trastornos cancerosos (por ejemplo, tumores sólidos y de tejidos blandos), así como enfermedades infecciosas. Por lo tanto, en este documento se divulgan composiciones y métodos para detectar LAG-3, así como métodos para tratar diversos trastornos, que incluyen cáncer y/o enfermedades infecciosas que usan las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3.

Por consiguiente, en un aspecto, la divulgación presenta una molécula de anticuerpo (por ejemplo, una molécula de anticuerpo aislada o recombinante) que tiene una o más de las siguientes propiedades:

(i) se une a LAG-3, por ejemplo, LAG-3 humano, con alta afinidad, por ejemplo, con una constante de afinidad de al menos aproximadamente 10^7 M^{-1} , típicamente aproximadamente 10^8 M^{-1} , y más típicamente, aproximadamente 10^9 M^{-1} a 10^{10} M^{-1} o más fuerte;

(ii) se une a LAG-3, por ejemplo, un transfectante LAG-3-CHO, con una K_D de menos de: 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2nM, 1 nM, por ejemplo, 1 a 3 nM (por ejemplo, aproximadamente 1.92 nM o aproximadamente 2.3 nM);

(iii) no se une sustancialmente a CD4;

5 (iv) inhibe la unión de LAG-3 a una molécula de clase II de histocompatibilidad principal (MHC), por ejemplo, muestra una IC50 de aproximadamente 1 a 20 nM, 5 a 15 nM, por ejemplo, **5,5** nM;

(v) se une al dominio D1 de LAG-3 (por ejemplo, LAG-3 humano), por ejemplo, se une al dominio D1, pero no se une a la región de bucle adicional del dominio D1;

(vi) modula (por ejemplo, estimula, mejora o restaura) una respuesta inmune, por ejemplo, una respuesta de células T específica de antígeno o una respuesta antitumoral;

10 (vii) se une específicamente a un epítipo en LAG-3, por ejemplo, el mismo o similar epítipo que el epítipo reconocido por el anticuerpo monoclonal murino BAP050 o el anticuerpo quimérico BAP050-chi;

(viii) se une a un epítipo diferente en LAG-3 que el reconocido por el anticuerpo BMS-986016;

15 (ix) muestra la misma o similar afinidad o especificidad de unión, o ambas, que cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, o BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J.

(x) muestra la misma o similar afinidad o especificidad de unión, o ambas, como 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 1;

25 (xi) muestra la misma o similar afinidad o especificidad de unión, o ambas, como 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 que se muestra en la Tabla 1;

(xii) muestra la misma o similar afinidad o especificidad de unión, o ambas, como 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 1;

30 (xiii) inhibe, por ejemplo, inhibe competitivamente, la unión de una segunda molécula de anticuerpo a LAG-3, en donde la segunda molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo descrita en este documento, por ejemplo, una molécula de anticuerpo seleccionada de, por ejemplo, cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, o BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J;

40 (xiv) une el mismo o un epítipo superpuesto con una segunda molécula de anticuerpo contra LAG-3, en donde la segunda molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo descrita en este documento, por ejemplo, una molécula de anticuerpo seleccionada de, por ejemplo, cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, o BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J;

50 (xv) compete por la unión, y/o se une al mismo epítipo, con una segunda molécula de anticuerpo contra LAG-3, por ejemplo, medido por un método Biacore, un método FACS, o ambos, en donde la segunda molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo descrita en este documento, por ejemplo, una molécula de anticuerpo seleccionada de, por ejemplo, cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05,

BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, o BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J;

(xvi) tiene una o más propiedades biológicas de una molécula de anticuerpo descrita en este documento, por ejemplo, una molécula de anticuerpo seleccionada de, por ejemplo, cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, o BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J;

(xvii) tiene una o más propiedades farmacocinéticas de una molécula de anticuerpo descrita en este documento, por ejemplo, una molécula de anticuerpo seleccionada de, por ejemplo, cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, o BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J; o

(xviii) inhibe una o más actividades de LAG-3, por ejemplo, da como resultado uno o más de: un aumento en la estimulación dependiente de antígeno de linfocitos T CD4⁺; un aumento en la proliferación de células T; un aumento en la expresión de un antígeno de activación, por ejemplo, CD25; un aumento en la expresión de una citocina, por ejemplo, interferón-gamma (IFN- γ), interleucina-2 (IL-2) o interleucina-4 (IL-4); un aumento en la expresión de una quimiocina, por ejemplo, CCL3, CCL4 o CCL5; una disminución en la actividad supresora de las células T_{reg}; un aumento en la homeostasis de las células T; un aumento de linfocitos infiltrantes de tumores; o una disminución en la evasión inmune por las células cancerosas.

Como se usa en el presente documento, "huBAP050(Ser)" se refiere a una molécula de anticuerpo BAP050 humanizada, por ejemplo, cualquiera de las moléculas de anticuerpo BAP050 humanizadas descritas en este documento, por ejemplo, como se describe en la Tabla 1, que tiene una sustitución Cys a Ser en la posición 84 de la región marco de cadena pesada (VHFW3). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo huBAP050(Ser) se selecciona de BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, o BAP050-hum20-Ser.

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se une a LAG-3 con alta afinidad, por ejemplo, con una constante de equilibrio de disociación (K_D) que es aproximadamente la misma, o al menos aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90% mayor o menor que la K_D de una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 murina o quimérica, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 murina o quimérica descrita aquí. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se une a LAG-3, por ejemplo, un transfectante LAG-3-CHO, con una K_D de menos de: 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2nM, por ejemplo, 1 a 3 nM (por ejemplo, aproximadamente 1.92 nM o aproximadamente 2.3 nM).

En algunas realizaciones, el nivel de expresión de la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es aproximadamente igual, mayor o menor, por ejemplo, al menos aproximadamente 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces mayor o menor que el nivel de expresión de una molécula de anticuerpo murina o quimérica, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 murina o quimérica descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo se expresa en células CHO.

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 reduce una o más actividades asociadas a LAG-3 con una IC₅₀ (concentración al 50% de inhibición) que es aproximadamente igual, mayor o menor, por ejemplo, al menos aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90% más alto o más bajo, que la IC₅₀ de una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 murina o quimérica, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 murino o quimérico descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la actividad asociada a LAG-3 es la unión de una molécula de MHC de clase II a LAG-3. En algunas realizaciones, la actividad asociada a LAG-3 es la unión de L-

SECTin a LAG-3. En una realización, el anticuerpo anti-LAG-3 tiene una IC_{50} de aproximadamente 1 a 20 nM, 5 a 15 nM, 5.5 nM (por ejemplo, detectado por inhibición de la unión de MHC de clase II o L-SECTin).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 tiene aproximadamente la misma o mejor estabilidad, 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-LAG-3 murina o quimérica, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 murina o quimérica descrita en el presente documento.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es una molécula de anticuerpo humanizado y tiene una puntuación de riesgo basada en el análisis de epítomos de células T de 800 a 1200, 850 a 1150, 900 a 1100, 950 a 1050, o una puntuación de riesgo como se describe aquí.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende al menos una región de unión a antígeno, por ejemplo, una región variable o un fragmento de unión a antígeno de la misma, de un anticuerpo descrito en el presente documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, or BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J; o como se describe en la Tabla 1, o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende al menos una, dos, tres o cuatro regiones variables de un anticuerpo descrito en el presente documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, or BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J; o como se describe en la Tabla 1, o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente. En una realización, la molécula de anticuerpo incluye una sustitución (por ejemplo, una sustitución de Cys a Ser en la posición 84) en la región 3 del marco de la cadena pesada (VHFW3) (por ejemplo, como se muestra en las Tablas 1 y 2).

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende al menos una o dos regiones variables de cadena pesada de un anticuerpo descrito en el presente documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, or BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J; o como se describe en la Tabla 1, o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende al menos una o dos regiones variables de la cadena ligera de un anticuerpo descrito en el presente documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum15, BAP050-hum15, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser o BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J; o como se describe en la Tabla 1, o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye una región constante de cadena pesada para una IgG4, por ejemplo, una IgG4 humana. En una realización, la IgG4 humana incluye una sustitución en la posición 228 según la numeración EU (por ejemplo, una sustitución Ser a Pro). En todavía otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye una región constante de cadena pesada para una IgG1, por ejemplo, una IgG1 humana.

5 En una realización, la IgG1 humana incluye una sustitución en la posición 297 de acuerdo con la 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 de acuerdo con la numeración EU y/o una sustitución de Pro a Ala en la posición 329 de acuerdo con la numeración EU). En una realización, la IgG1 humana incluye una sustitución
10 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 de acuerdo con la numeración EU y/o una sustitución de Leu a Ala en la posición 235 de acuerdo con la numeración EU). En una realización, la región constante de la cadena pesada comprende una secuencia amino expuesta en la Tabla 3, o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a la misma.

15 En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye una región constante de cadena ligera kappa, por ejemplo, una región constante de cadena ligera kappa humana. En una realización, la región constante de la cadena ligera comprende una secuencia amino expuesta en la Tabla 3, o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a la misma.

20 En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye una región constante de cadena pesada para una IgG4, por ejemplo, una IgG4 humana, y una región constante de cadena ligera kappa, por ejemplo, una región constante de cadena ligera kappa humana, por ejemplo, una región constante de la cadena pesada y ligera que comprende una secuencia de amino establecida en la Tabla 3, o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a la misma. En una realización, la región
25 constante es una IgG4 mutada, por ejemplo, una IgG4 humana mutada (por ejemplo, tiene una mutación en la posición 228 de acuerdo con la numeración EU (por ejemplo, una mutación S228P). En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye una región constante de cadena pesada para una IgG1, por ejemplo, una IgG1 humana, y una región constante de cadena ligera kappa, por ejemplo, una región constante de cadena ligera kappa humana, por ejemplo, una región constante de cadena pesada y ligera que comprende un conjunto de secuencias amino en la Tabla 3, o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%,
30 99% o más idéntica) a la misma. En una realización, la IgG1 humana incluye una sustitución en la posición 297 de acuerdo con la 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 de acuerdo con la numeración EU y/o una sustitución de Pro a Ala en la posición 329 de acuerdo con la numeración EU). En una
35 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 de acuerdo con la numeración EU y/o una sustitución de Leu a Ala en la posición 235 de acuerdo con la numeración EU).

40 En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye un dominio variable de cadena pesada y una región constante, un dominio variable de cadena ligera y una región constante, o ambas, que comprenden la secuencia de aminoácidos de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser o BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J; o como se describe en la Tabla 1, o codificada por la
45 secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente. La molécula de anticuerpo anti-LAG-3, opcionalmente, comprende una secuencia líder de una cadena pesada, una cadena ligera, o ambas, como se muestra en la Tabla 4; o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma.

50 En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye al menos una, dos o tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo descrito en el presente documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum12, BAP050-hum12, BAP050-hum12, BAP050-hum12, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser,
60 BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser o BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J; o como se describe en la Tabla 1; o codificado por la secuencia de

nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración de aminoácidos, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) en relación con una, dos o tres CDRs que se muestran en la Tabla 1.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye al menos una, dos o tres CDRs (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 1. En una realización, una o más de las CDRs (o colectivamente todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos, en relación con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 1.

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye al menos una, dos o tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo descrito en el presente documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser o BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J; o como se describe en la Tabla 1; o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración de aminoácidos, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) en relación con una, dos o tres CDRs que se muestran en la Tabla 1.

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye al menos una, dos o tres CDRs (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 1. En una realización, una o más de las CDRs (o colectivamente todas las CDRs) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos, en relación con el aminoácido que se muestra en la Tabla 1, o codificado por una secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 1. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDRs (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena pesada y ligera que comprende un aminoácido que se muestra en la Tabla 1, o codificado por una secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 1. En una realización, una o más de las CDRs (o colectivamente todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos, en relación con los aminoácidos que se muestra en la Tabla 1, o codificado por una secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración de aminoácidos, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) en relación con una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDRs que se muestran en la Tabla 1.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDRs (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena pesada y ligera que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 1. En una realización, una o más de las CDRs (o colectivamente todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones o deleciones de aminoácidos, en relación con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la Tabla 1, o codificada por una secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 1.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye las seis CDRs de un anticuerpo descrito aquí, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser o BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I o BAP050-Clon-J; o como se describe en la Tabla 1, o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1, o CDRs estrechamente relacionadas, por ejemplo, CDRs que son idénticas o que tienen al menos una alteración de aminoácidos, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones

conservadoras) en relación con una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDRs mostradas en la Tabla 1. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 puede incluir cualquier CDR descrita aquí.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye al menos una, dos o tres CDRs de acuerdo con Kabat (por ejemplo, al menos una, dos o tres CDRs de acuerdo con la definición de Kabat como se establece en la Tabla 1) de un región variable de la cadena pesada de un anticuerpo descrito aquí, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum50, huB Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser o BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J, o como se describe en la Tabla 1; o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración de aminoácidos, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) en relación con una, dos o tres CDRs de acuerdo con Kabat que se muestra en la Tabla 1)

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye al menos una, dos o tres CDRs de acuerdo con Kabat (por ejemplo, al menos una, dos o tres CDRs de acuerdo con la definición de Kabat como se establece en la Tabla 1) de un región variable de la cadena ligera de un anticuerpo descrito aquí, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser o BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J; o como se describe en la Tabla 1; o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración de aminoácidos, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) en relación con una, dos o tres CDRs de acuerdo con Kabat que se muestra en la Tabla 1.

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDRs de acuerdo con Kabat (por ejemplo, al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDRs de acuerdo con la definición de Kabat como se establece en la Tabla 1) de las regiones variables de la cadena pesada y ligera de un anticuerpo descrito en el presente documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-16, BAP050 hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser o BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J; o como se describe en la Tabla 1; o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración de aminoácidos, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) en relación con al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDRs de acuerdo con Kabat et al. se muestra en la Tabla 1. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 puede incluir cualquier CDR descrita en este documento.

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye todas las seis CDRs de acuerdo con Kabat (por ejemplo, las seis CDRs de acuerdo con la definición de Kabat tal como se establece en la Tabla 1) de las regiones variables de cadena pesada y ligera de un anticuerpo descrito en este documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, o BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I o BAP050-Clon-J; o como se describe en la Tabla

1; o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración de aminoácidos, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) en relación con las seis CDRs de acuerdo con Kabat et al. se muestra en la Tabla 1. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 puede incluir cualquier CDR descrita en este documento.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye al menos uno, dos o tres bucles hipervariables (por ejemplo, al menos uno, dos o tres bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Chothia como se establece en la Tabla 1) de un región variable de cadena de un anticuerpo descrito aquí, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser o BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J, de acuerdo con Chothia (por ejemplo, al menos uno, dos o tres bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Chothia establecida en la Tabla 1); o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración de aminoácidos, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) en relación con uno, dos o tres bucles hipervariables de acuerdo con Chothia que se muestra en Tabla 1.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye al menos uno, dos o tres bucles hipervariables de acuerdo con Chothia (por ejemplo, al menos una, dos o tres CDRs de acuerdo con la definición de Chothia como se establece en la Tabla 1) de una región variable de la cadena ligera de un anticuerpo descrito aquí, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser o BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J; o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración de aminoácidos, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, deleciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) en relación con uno, dos o tres bucles hipervariables de acuerdo con Chothia que se muestra en Tabla 1.

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 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 como se establece en la Tabla 1) de las regiones variables de la cadena pesada y ligera de un anticuerpo descrito en este documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, or BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, or BAP050-Clon-J; o como se describe en la Tabla 1; o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o al menos los aminoácidos de esos bucles hipervariables que entran en contacto con LAG-3. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis bucles hipervariables de Chothia de la Tabla 1.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye los seis bucles hipervariables (por ejemplo, los seis bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Chothia como se establece en la Tabla 1) de un anticuerpo descrito en este documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-

Ser, BAP050-hum19-Ser, or BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, or BAP050-Clon-J, o los bucles hipervariables estrechamente relacionados, por ejemplo, bucles hipervariables que son idénticos o que tienen al menos una alteración de aminoácidos, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, delecciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) en relación con los seis bucles hipervariables que se muestran en la Tabla 1. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 puede incluir cualquier bucle hipervariable descrito aquí.

En todavía otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 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 el presente documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, or BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, or BAP050-Clon-J, por ejemplo, las mismas estructuras canónicas como al menos el bucle 1 y/o bucle 2 de los dominios variables de cadena pesada y/o ligera de un anticuerpo descrito en el presente documento. Véase, por ejemplo, Chothia et al., (1992) J. Mol. Biol. 227: 799-817; Tomlinson y col., (1992) J. Mol. Biol. 227: 776-798 para descripciones de estructuras canónicas de bucle hipervariable. Estas estructuras pueden determinarse mediante la inspección de las tablas descritas en estas referencias.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye una combinación de CDRs o bucles hipervariables definidos de acuerdo con Kabat et al. y Chothia et al.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye al menos una, dos o tres CDRs o bucles hipervariables de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo descrito en el presente documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, or BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, or BAP050-Clon-J, de acuerdo con la definición de Kabat y Chothia (por ejemplo, al menos uno, dos o tres CDRs o bucles hipervariables de acuerdo con la definición de Kabat y Chothia como se establece en la Tabla 1); o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente; o que tienen al menos una alteración de aminoácidos, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, delecciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras) en relación con una, dos o tres CDRs o bucles hipervariables de acuerdo con Kabat y/o Chothia que se muestra en la Tabla 1.

Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 puede incluir VH CDR1 de acuerdo con Kabat et al. o el bucle hipervariable 1 de VH de acuerdo con Chothia et al., o una combinación de los mismos, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 1. En una realización, la combinación de Kabat y Chothia CDR de VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos GFTLTNYGMN (SEQ ID NO: 286), o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, que tiene al menos una alteración de aminoácidos, pero no más de dos, tres o cuatro alteraciones (por ejemplo, sustituciones, delecciones o inserciones, por ejemplo, sustituciones conservadoras)). La molécula de anticuerpo anti-LAG-3 puede incluir además, por ejemplo, VH CDRs 2-3 de acuerdo con Kabat et al. y VL CDR 1-3 de acuerdo con Kabat et al., por ejemplo, como se muestra en la Tabla 1. Por consiguiente, en algunas realizaciones, las regiones marco se definen con base en 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-LAG-3 puede incluir VH FR1 definido con base en bucle 1 hipervariable de VH de acuerdo con Chothia et al. y VH FR2 definido con base en VH CDRs 1-2 de acuerdo con Kabat et al., por ejemplo, como se muestra en la Tabla 1. La molécula de anticuerpo anti-LAG-3 puede incluir además, por ejemplo, VH FRs 3-4 definidos con base en VH CDR 2-3 de acuerdo con Kabat et al. y VL FRs 1-4 definidos con base en VL CDRs 1-3 de acuerdo con Kabat et al.

La molécula de anticuerpo anti-LAG-3 puede contener cualquier combinación de CDRs o bucles hipervariables de acuerdo con las definiciones de Kabat y Chothia. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye al menos una, dos o tres CDRs de una región variable de la cadena ligera de un anticuerpo descrito en el presente documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-

Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, or BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, or BAP050-Clon-J, de acuerdo con la definición de Kabat y Chothia (por ejemplo, al menos una, dos o tres CDRs de acuerdo con la definición de Kabat y Chothia como se establece en la Tabla 1).

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

En una realización, el anticuerpo anti-LAG-3 incluye:

(i) una región variable de cadena pesada (VH) que incluye una secuencia de aminoácidos VHCDR1 seleccionada de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 286; 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 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: 12.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye:

(i) una región variable de cadena pesada (VH) que incluye una secuencia de aminoácidos VHCDR1 seleccionada de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 286; 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 cadena ligera (VL) que incluye una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 15, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 14 y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 15.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende la secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 1. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende la secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 4. En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende la secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 286.

En una realización, el marco variable de la cadena ligera o pesada (por ejemplo, la región que abarca al menos FR1, FR2, FR3 y opcionalmente FR4) de la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se puede seleccionar de: (a) un marco variable de la cadena ligera o pesada que incluye al menos 80%, 85%, 87%, 90%, 92%, 93%, 95%, 97%, 98%, o preferiblemente el 100% de los residuos de aminoácidos de un marco variable de cadena ligera o pesada humana, por ejemplo, un residuo de marco variable de cadena ligera o pesada de un anticuerpo maduro humano, una secuencia de línea germinal humana o una secuencia consenso humana; (b) un marco variable de cadena ligera o pesada que incluye de 20% a 80%, 40% a 60%, 60% a 90%, o 70% a 95% de los residuos de aminoácidos de un marco variable de cadena ligera o pesada humana, por ejemplo, un residuo de estructura variable de cadena ligera o pesada de un anticuerpo maduro humano, una secuencia de línea germinal humana o una secuencia consenso humana; (c) un marco no humano (por ejemplo, un marco de roedores); o (d) un marco no humano que se ha modificado, por ejemplo, para eliminar determinantes antigénicos o citotóxicos, por ejemplo, desimmunizado o parcialmente humanizado. En una realización, la región de marco variable de cadena ligera o pesada (particularmente FR1, FR2 y/o FR3) incluye una secuencia de estructura variable de cadena ligera o pesada al menos 70, 75, 80, 85, 87, 88, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99% idénticas o idéntica a los marcos de un segmento VL o VH de un gen de línea germinal humana.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende un dominio variable de 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, de una secuencia de aminoácidos de BAP050-chi-HC, por ejemplo, la secuencia de aminoácidos de la región FR en la región variable completa, por ejemplo, mostrada en las Figuras 9A-9B, o SEQ ID NO: 20 o 22. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende un dominio variable de cadena pesada que tiene uno o más de: E en la posición 1, V en la posición 2, A en la posición 9, V en la posición 11, A en la posición 16, S en la posición 17, L en la posición 18, R en la posición 19, V en la posición 20, V o G en la posición 24, I en la posición 37, A o S en la posición 40, R o T en la posición 41, S en la posición 42, Q o R en la posición 43, R en la posición 44, E en la posición 46, I o L en la posición 48, V en la posición 68, V o T en la posición 69, I en la posición 70, A en la posición 72, D en la posición 73, K en la posición 74, V o I en la posición 76, Y en la posición 80, W en la posición 83, C o S en la posición 84, S o T en la posición 85, A en la posición 88, E o S en la posición 89, V o M en la posición 93 o Y en la posición 95 de la secuencia de aminoácidos de BAP050-chi-HC, por ejemplo, la secuencia de aminoácidos de la FR en toda la región variable, por ejemplo, se muestra en las figuras 9A-9B, o SEQ ID NO: 20 o 22.

En una realización, la molécula de anticuerpo incluye una sustitución (por ejemplo, una sustitución de Cys a Ser en la posición 84) en la región 3 del marco de la cadena pesada (VHFW3) (por ejemplo, como se muestra en la tabla 2).

Alternativamente, o en combinación con las sustituciones de cadena pesada de BAP050-chi-HC descritas aquí, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende un dominio variable de 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, de una secuencia de aminoácidos de BAP050-chi-LC, por ejemplo, la secuencia de aminoácidos mostrada en las Figuras 10A-10B, o SEQ ID NO: 24 o 26. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende un dominio variable de cadena pesada que tiene uno o más de: E o A en la posición 1, V en la posición 3, L en la posición 4, S en la posición 7, P en la posición 8, A o L o D en la posición 9, T o F en la posición 10, Q en la posición 11, P en la posición 12, V o L en la posición 13, T en la posición 14, V o P en la posición 15, K en la posición 16, Q o E en la posición 17, T o P o K en la posición 18, A en la posición 19, S en la posición 20, L en la posición 21, T en la posición 22, L en la posición 37, G en la posición 41, K o Q en la posición 42, A o S en la posición 43, P en la posición 44, R o Q en la posición 45, L en la posición 46, I en la posición 58, P o D en posición 60, Y en la posición 67, E en la posición 70, F en la posición 71, T en la posición 72, F en la posición 73, N en la posición 76, S o R en la posición 77, I en la posición 78, Q en la posición 79, A o S o P en la posición 80, D en la posición 81, A o F en la posición 83, Y o V en la posición 85, o F en la posición 87 de la secuencia de aminoácidos de BAP050-chi-LC, por ejemplo, la secuencia de aminoácidos mostrada en las Figuras 10A-10B, o SEQ ID NO: 24 o 26.

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye una, dos, tres o cuatro regiones marco de cadena pesada (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos o nucleótidos VHFW que se muestra en la Tabla 2, o codificada por la secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 2), o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas). En una realización, la molécula de anticuerpo incluye una sustitución (por ejemplo, una sustitución de Cys a Ser en la posición 84) en la región marco de la cadena pesada 3 (VHFW3) (por ejemplo, como se muestra en la Tabla 2).

En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye una, dos, tres o cuatro regiones marco de la cadena ligera (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos VLFW que se muestra en la Tabla 2, o codificada por la secuencia de nucleótidos que se muestra en la Tabla 2), o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye una, dos, tres o cuatro regiones marco de cadena pesada (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos VHFW mostrada en la Tabla 2, o codificada por la secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 2), o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma; y una, dos, tres o cuatro regiones marco de la cadena ligera (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos VLFW mostrada en la Tabla 2, o codificada por la secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 2), o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma.

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende la región marco de cadena pesada 1 (VHFW1) de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-Clon-F, or BAP050-Clon-G (por ejemplo, SEQ ID NO: 187). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de cadena pesada 1 (VHFW1) de BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, or BAP050-hum20, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, or BAP050-Clon J (por ejemplo, SEQ ID NO: 190). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de cadena pesada 1 (VHFW1) de BAP050-hum16 (por ejemplo, SEQ ID NO: 194). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de cadena pesada 1 (VHFW1) de BAP050-hum17 (por ejemplo, SEQ ID NO: 196). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada 1 (VHFW1) que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende la región marco de cadena pesada 2 (VHFW2) de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum13, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, or BAP050-Clon-J (por ejemplo, SEQ ID NO: 198). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de cadena pesada 2 (VHFW2) de BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum20, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum20-Ser, or BAP050-Clon-I (por ejemplo, SEQ ID NO: 202). En algunas

realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de cadena pesada 2 (VHFW2) de BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum14-Ser, or BAP050-hum15-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 206). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de cadena pesada 2 (VHFW2) de BAP050-hum16 (por ejemplo, SEQ ID NO: 208). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de

5 cadena pesada 2 (VHFW2) que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende la región marco de cadena pesada 3 (VHFW3) de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum18, BAP050-hum19 o BAP050-hum20 (por ejemplo, SEQ ID NO: 210). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de cadena pesada 3 (VHFW3) de BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-hum20-Ser, BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J (por ejemplo, SEQ ID NO: 212). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de cadena pesada 3 (VHFW3) de BAP050-hum16 (por ejemplo, SEQ ID NO: 217). En

10 algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de cadena pesada 3 (VHFW3) de BAP050-hum17 (por ejemplo, SEQ ID NO: 219). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada 3 (VHFW3) que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

15

20

25

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende la región marco de cadena pesada 4 (VHFW4) de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-hum20-Ser, BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I o BAP050-Clon-J (por ejemplo, SEQ ID NO: 221). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo

30 comprende una región marco de cadena pesada 4 (VHFW4) que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

35

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende la región marco de cadena ligera 1 (VLFW1) de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum04, BAP050-hum07, BAP050-hum09, BAP050-hum11, BAP050-hum13, BAP050-hum17, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J (por ejemplo, SEQ ID NO: 226). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de cadena ligera 1 (VLFW1) de BAP050-hum03, BAP050-hum10, BAP050-hum14, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum10-Ser o BAP050-hum14-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 230). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de cadena ligera 1 (VLFW1) de BAP050-hum05 o BAP050-hum05-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 232). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de cadena ligera 1 (VLFW1) de BAP050-hum06, BAP050-hum20, BAP050-hum06-Ser o BAP050-hum20-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 234). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región

40 marco de cadena ligera 1 (VLFW1) de BAP050-hum08, BAP050-hum12, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum19, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum15-Ser o BAP050-hum19-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 236). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de cadena ligera 1 (VLFW1) de BAP050-hum18 o BAP050-hum18-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 238). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena ligera 1 (VLFW1) que tiene una secuencia, o codificada por una

45 secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

50

55

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende la región marco de la cadena ligera 2 (VLFW2) de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum05, BAP050-hum09, BAP050-hum13, BAP050-hum17, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum17-Ser, BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J (por ejemplo, SEQ ID NO: 240). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de cadena ligera 2 (VLFW2) de BAP050-hum03, BAP050-hum06, BAP050-hum08, BAP050-hum10, BAP050-hum12, BAP050-hum14,

60

BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser o BAP050-hum20-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 244). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de la cadena ligera 2 (VLFW2) de BAP050-hum04 o BAP050-hum04-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 246). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de la cadena ligera 2 (VLFW2) de BAP050-hum07, BAP050-hum11, BAP050-hum07-Ser o BAP050-hum11-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 248). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena ligera 2 (VLFW2) que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende la región marco de cadena ligera 3 (VLFW3) de BAP050-hum01, BAP050-hum03, BAP050-hum05, BAP050-hum10, BAP050-hum14, BAP050-hum19, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum19-Ser o BAP050-Clon-F (por ejemplo, SEQ ID NO: 252). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de cadena ligera 3 (VLFW3) de BAP050-hum02, BAP050-hum09, BAP050-hum13, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, o BAP050-Clon-J (por ejemplo, SEQ ID NO: 255). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de cadena ligera 3 (VLFW3) de BAP050-hum04 o BAP050-hum04-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 259). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de cadena ligera 3 (VLFW3) de BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum11, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum11-Ser o BAP050-Clon-I (por ejemplo, SEQ ID NO: 261). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de cadena ligera 3 (VLFW3) de BAP050-hum08, BAP050-hum12, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum18, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum15-Ser o BAP050-hum18-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 265). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de la cadena ligera 3 (VLFW3) de BAP050-hum17 (por ejemplo, SEQ ID NO: 267). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende la región marco de cadena ligera 3 (VLFW3) de BAP050-hum20 o BAP050-hum20-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 269). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena ligera 3 (VHLW3) que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende la región marco de cadena ligera 4 (VLFW4) de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-hum20-Ser, BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J (por ejemplo, SEQ ID NO: 271). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena ligera 4 (VLFW4) que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum18, BAP050-hum19 (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum20 (por ejemplo, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2), y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum13 (por ejemplo, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum14 o BAP050-hum15 (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 206 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum16 (por ejemplo, SEQ ID NO: 194 (VHFW1), SEQ ID NO: 208 (VHFW2) y SEQ ID NO: 217 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum17 (por ejemplo, SEQ ID NO: 196 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 219 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-Clon-F o BAP050-Clon-G (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), y SEQ ID NO: 212 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum09-

Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum20-Ser, BAP050-Clon -H, o BAP050-Clon I (por ejemplo, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2), y SEQ ID NO: 212 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum13-Ser o BAP050-Clon-J (por ejemplo, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), y SEQ ID NO: 212 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum14-Ser o BAP050-hum15-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 206 (VHFW2), y SEQ ID NO: 212 (VHFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende además la región marco de cadena pesada 4 de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, BAP050-hum Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J (por ejemplo, SEQ ID NO: 221). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquier de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tienen una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena ligera 1-3 de BAP050-hum01, BAP050-hum01-Ser o BAP050-Clon-F (por ejemplo, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2), y SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena ligera 1-3 de BAP050-hum02, BAP050-hum09, BAP050-hum13, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-Clon -G, BAP050-Clon-H o BAP050-Clon-J (por ejemplo, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2), y SEQ ID NO: 255 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena ligera 1-3 de BAP050-hum03, BAP050-hum10, BAP050-hum14, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum10-Ser o BAP050-hum14-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 230 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), y SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena ligera 1-3 de BAP050-hum04 o BAP050-hum04-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 246 (VLFW2) y SEQ ID NO: 259 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena ligera 1-3 de BAP050-hum05 o BAP050-hum05-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 232 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2), y SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena ligera 1-3 de BAP050-hum06 o BAP050-hum06-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 234 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), y SEQ ID NO: 261 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena ligera 1-3 de BAP050-hum07, BAP050-hum11, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum11-Ser o BAP050-Clon-I (por ejemplo, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 248 (VLFW2), y SEQ ID NO: 261 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena ligera 1-3 de BAP050-hum08, BAP050-hum12, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum12-Ser o BAP050-hum15-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), y SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena ligera 1-3 de BAP050-hum17 (por ejemplo, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2) y SEQ ID NO: 267 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena ligera 1-3 de BAP050-hum18 o BAP050-hum18-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 238 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) y SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena ligera 1-3 de BAP050-hum19 o BAP050-hum19-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), y SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende las regiones marco de cadena ligera 1-3 de BAP050-hum20 o BAP050-hum20-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 234 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) y SEQ ID NO: 269 (VLFW3)). En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende además la región marco de cadena pesada 4 de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, BAP050-hum Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-hum20-Ser, BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I o BAP050-Clon-J (por ejemplo, SEQ ID NO: 271). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquier de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tienen una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum01 (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), o las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum01-Ser o BAP050-Clon-F (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), y SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); y las regiones marco de cadena ligera 1-3 de BAP050-hum01, BAP050-hum01-Ser o BAP050-Clon-F (por ejemplo, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2) e SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región

marco de cadena pesada y una de cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

- 5 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum02 (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), o las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum02-Ser o BAP050-Clon-G (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), y SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); y las regiones marco de cadena ligera 1-3 de BAP050-hum02, BAP050-hum02-Ser o BAP050-Clon-G (por ejemplo, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2), y SEQ ID NO: 255 (VLFW3)). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada y cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).
- 10
- 15 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum03 (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), o las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum03-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); y las regiones marco de cadena ligera 1-3 de BAP050-hum03 (por ejemplo, SEQ ID NO: 230 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) y SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada y cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).
- 20
- 25 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum04 (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), o las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum04-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); y las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP050-hum04 (por ejemplo, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 246 (VLFW2), y SEQ ID NO: 259 (VLFW3)). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada y cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).
- 30
- 35 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum05 (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) o BAP050-hum05-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), y SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); y las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP050-hum05 o BAP050-hum05-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 232 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2), y SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada y cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).
- 40
- 45 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum06 (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), o las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum06-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); y las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP050-hum06 (por ejemplo, SEQ ID NO: 234 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), y SEQ ID NO: 261 (VLFW3)). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada y cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).
- 50
- 55 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum07 (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), o las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum07-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); y las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP050-hum07 (por ejemplo, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 248 (VLFW2), y SEQ ID NO: 261 (VLFW3)). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada y cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas
- 60

anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum08 (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), o las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum08-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); y las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP050-hum08 (por ejemplo, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), y SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada y cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum09 (por ejemplo, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), o BAP050-hum09-Ser o BAP050-Clon-H (por ejemplo, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2), y SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); y las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP050-hum09, BAP050-hum09-Ser o BAP050-Clon-H (por ejemplo, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2) e SEQ ID NO: 255 (VLFW3)). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada y cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum10 (por ejemplo, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), o las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum10-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2) y SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); y las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP050-hum10 (por ejemplo, SEQ ID NO: 230 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) y SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada y cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum11 (por ejemplo, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), o BAP050-hum11-Ser, o BAP050-Clon-I (por ejemplo, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2), y SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); y las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP050-hum11, BAP050-hum11-Ser o BAP050-Clon-I (por ejemplo, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 248 (VLFW2) y SEQ ID NO: 261 (VLFW3)). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada y cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum12 (por ejemplo, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) o BAP050-hum12-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2) y SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); y las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP050-hum12 o BAP050-hum12-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) y SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada y cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum13 (por ejemplo, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), o las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum13-Ser o BAP050-Clon-J (por ejemplo, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), y SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); y las regiones marco de cadena ligera 1-3 de BAP050-hum13, BAP050-hum13-Ser o BAP050-Clon-J (por ejemplo, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2), y SEQ ID NO: 255 (VLFW3)). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada y cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum14 (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 206 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), o las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum14-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 206 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)); y las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP050-hum14 (por ejemplo, SEQ ID NO: 230 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), y SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada y cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum15 (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 206 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), o las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum15-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 206 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)); y las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP050-hum15 (por ejemplo, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) y SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada y cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco 1-3 de la cadena pesada de BAP050-hum16 (por ejemplo, SEQ ID NO: 194 (VHFW1), SEQ ID NO: 208 (VHFW2) y SEQ ID NO: 217 (VHFW3)); y las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP050-hum16 (por ejemplo, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) y SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada y cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum17 (por ejemplo, SEQ ID NO: 196 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 219 (VHFW3)); y las regiones marco de cadena ligera 1-3 de BAP050-hum17 (por ejemplo, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2) y SEQ ID NO: 267 (VLFW3)). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada y cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum18 (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), o las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum18-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); y las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP050-hum18 (por ejemplo, SEQ ID NO: 238 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2), y SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada y cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum19 (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), o las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum19-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) y SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); y las regiones marco de cadena ligera 1-3 de BAP050-hum19 (por ejemplo, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) y SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada y cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende las regiones marco de cadena pesada 1-3 de BAP050-hum20 (por ejemplo, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2) y SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), o BAP050-hum20-Ser (por ejemplo, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2), y SEQ ID NO: 212 (VHFW3)); y las regiones marco de la cadena ligera 1-3 de BAP050-hum20 (por ejemplo, SEQ ID NO: 234 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) y SEQ ID NO: 269 (VLFW3)). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo

comprende una región marco de cadena pesada y cadena ligera que tiene una secuencia, o codificada por una secuencia, sustancialmente idéntica (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una región marco de cadena pesada que tiene una combinación de regiones marco FW1, FW2 y FW3 como se muestra en las Figuras 4 o 6. En otra realización, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena ligera que tiene una combinación de regiones marco FW1, FW2 y FW3 como se muestra en las Figuras 4 o 6. En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende una región marco de cadena pesada que tiene una combinación de regiones marco FW1, FW2 y FW3 como se muestra en las Figuras 4 o 6, y una región marco de cadena ligera que tiene una combinación de regiones marco FW1, FW2 y FW3 como se muestra en las Figuras. 4 o 6.

En una realización, el dominio variable de la cadena pesada o ligera, o ambos, de la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye una secuencia de aminoácidos, que es sustancialmente idéntica a un aminoácido divulgado aquí, por ejemplo, al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica a una región variable de un anticuerpo descrito en este documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum0, BAP050-hum0, BAP050-hum0, BAP050-hum0, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I o BAP050-Clon-J; o como se describe en la Tabla 1, o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o que difiere al menos 1 o 5 residuos, pero menos de 40, 30, 20 o 10 residuos, de una región variable de un anticuerpo descrito aquí.

En una realización, la región variable de la cadena pesada o ligera, o ambas, de la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácidos nucleicos descrita aquí o un ácido nucleico que se hibrida con una secuencia de ácidos nucleicos descrito en el presente documento (por ejemplo, una secuencia de ácidos nucleicos específica o una secuencia de ácidos nucleicos que codifica una secuencia de aminoácidos descrita en el presente documento, por ejemplo, como se muestra en las Tablas 1 y 2) o su complemento, por ejemplo, bajo baja rigurosidad, media rigurosidad o alta rigurosidad, u otra condición de hibridación descrita en este documento.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende al menos una, dos, tres o cuatro regiones de unión a antígeno, por ejemplo, regiones variables, que tienen una secuencia de aminoácidos como se expone en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, o que difiere en no más de 1, 2, 5, 10 o 15 residuos de aminoácidos de las secuencias mostradas en Tabla 1). En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluye un dominio VH y/o VL codificado por un ácido nucleico que tiene una secuencia de nucleótidos como se establece en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 70%, 75%, 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, o que difieren en no más de 3, 6, 15, 30 o 45 nucleótidos de las secuencias mostradas en la Tabla 1).

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende al menos una, dos o tres CDRs de una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas). En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende al menos una, dos o tres CDRs de una región variable de la cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas). En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDRs de regiones variables de cadena pesada y ligera que tienen una secuencia de aminoácidos como se establece en la Tabla 1), o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas). En una realización, al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDRs se definen de acuerdo con Kabat, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 1. En otra realización, al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDRs se definen de acuerdo con Chothia, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 1.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende al menos una, dos o tres CDRs y/o bucles hipervariables de una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo descrito aquí, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum11, BAP050-hum11, BAP050-hum11, BAP050-hum11, BAP050-hum11, BAP050-hum11 BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18,

BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J, como se resume en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas). **En otra** realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende al menos una, dos o tres CDRs de una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo descrito en el presente documento, por ejemplo, un anticuerpo seleccionado de cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum0, BAP050-hum0, BAP050-hum0, BAP050-hum0, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J, como se resume en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas complementos). En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende todas las seis CDRs y/o bucles hipervariables descritos aquí, por ejemplo, descritos en la Tabla 1.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 tiene una región variable que es idéntica en secuencia, o que difiere en 1, 2, 3 o 4 aminoácidos de una región variable descrita aquí (por ejemplo, una región FR descrita aquí).

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es un anticuerpo completo o un fragmento del mismo (por ejemplo, un Fab, F(ab')₂, Fv o un fragmento Fv de cadena sencilla (scFv)). En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo con especificidad sencilla. La molécula de anticuerpo anti-LAG-3 también puede ser una molécula de anticuerpo humanizada, quimérica, camélida, de tiburón o generada in vitro. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 de la misma es una molécula de anticuerpo humanizado. Las cadenas pesadas y ligeras de la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 pueden ser de longitud completa (por ejemplo, un anticuerpo puede incluir al menos una, y preferiblemente dos, cadenas pesadas completas, y al menos una, y preferiblemente dos, cadenas ligeras completas) o puede incluir un fragmento de unión a antígeno (por ejemplo, un Fab, F(ab')₂, Fv, un fragmento Fv de cadena sencilla, un anticuerpo de dominio único, un diacuerpo (dAb), un anticuerpo bivalente o biespecífico o un fragmento del mismo, una variante de dominio único del mismo, o un anticuerpo de camélido).

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 está en forma de una molécula de anticuerpo biespecífica o multiespecífica. En una realización, la molécula de anticuerpo biespecífico tiene una primera especificidad de unión para LAG-3 y una segunda especificidad de unión para PD-1, TIM-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 y/o CEACAM-5), PD-L1 o PD-L2. En una realización, la molécula de anticuerpo biespecífico se une a LAG-3 y PD-1. En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífico se une a LAG-3 y TIM-3. En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífico se une a LAG-3 y CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 y/o CEACAM-5). En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífico se une a LAG-3 y CEACAM-1. En aún otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífico se une a LAG-3 y CEACAM-5. En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífico se une a LAG-3 y PD-L1. En aún otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífico se une a LAG-3 y PD-L2. Cualquier combinación de las moléculas mencionadas anteriormente puede hacerse en una molécula de anticuerpo multiespecífico, por ejemplo, un anticuerpo trispecífico que incluye una primera especificidad de unión a LAG-3, y una segunda y tercera especificidad de unión a uno o más de: PD-1, TIM-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 o CEACAM-5), PD-L1 o PD-L2.

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se usa en combinación con una molécula biespecífica que comprende uno o más de: PD-1, TIM-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 o CEACAM-5), PD-L1 o PD-L2. En una realización, la molécula de anticuerpo biespecífico usada en combinación se une a CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 y/o CEACAM-5) y PD-1. En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífico usada en combinación se une a CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 y/o CEACAM-5) y TIM-3. En otra realización, la molécula de anticuerpo biespecífico usada en combinación se une a PD-1 y TIM-3.

En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 tiene una región constante de cadena pesada (Fc) seleccionada, por ejemplo, de las regiones constantes de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE; particularmente, seleccionada de, 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, IgG2 o IgG4 (por ejemplo, IgG1, IgG2 o IgG4 humana). En una realización, la región constante de la cadena pesada es IgG1 humana o IgG4 humana. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 tiene una región constante de cadena ligera seleccionada, por ejemplo, de las regiones constantes de cadena ligera de kappa o lambda, preferiblemente kappa (por ejemplo, kappa humano). En una realización, la región constante se altera, por ejemplo, muta, para modificar las propiedades de la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 (por ejemplo, para aumentar o disminuir uno o más de: unión al receptor Fc, glucosilación del anticuerpo, el número de residuos de cisteína, función de la célula efectora o función del complemento). Por ejemplo, la región constante está mutada en las posiciones 296 (M a Y), 298 (S a T), 300 (T a E), 477 (H a K) y 478 (N a F) para alterar la unión al receptor Fc (por ejemplo, las posiciones mutadas corresponden a las

- posiciones 132 (M a Y), 134 (S a T), 136 (T a E), 313 (H a K) y 314 (N a F) de la SEQ ID NO: 212 o 214; o posiciones 135 (M a Y), 137 (S a T), 139 (T a E), 316 (H a K) y 317 (N a F) de la 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 humana, está mutada en la posición 228 de acuerdo con la numeración EU (por ejemplo, S a P), por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3. En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 comprenden una IgG4 humana mutada en la posición 228 de acuerdo con la numeración EU (por ejemplo, S a P), por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3; y una región constante de la cadena ligera kappa, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3. En aún otra realización, la región constante de la cadena pesada de una IgG1, por ejemplo, una IgG1 humana, está mutada en una o más de la posición 297 de acuerdo con la numeración EU (por ejemplo, N a A), posición 265 de acuerdo con la numeración EU (por ejemplo, D a A), posición 329 de acuerdo con la numeración EU (por ejemplo, P a A), posición 234 de acuerdo con la numeración EU (por ejemplo, L a A), o posición 235 de acuerdo con la numeración EU (por ejemplo, L a A), por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3. En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 comprenden una IgG1 humana mutada en una o más de las posiciones mencionadas anteriormente, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3; y una región constante de cadena ligera kappa, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 3.
- En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es aislada o recombinante.
- En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es una molécula de anticuerpo humanizado.
- En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 tiene una puntuación de riesgo basada en el análisis de epítomos de células T de menos de 1200, 1150, 1100, 1050, 1000, 950, 900, 850 u 800.
- En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es una molécula de anticuerpo humanizado y tiene una puntuación de riesgo basada en el análisis de epítomos de células T de 800 a 1200, 850 a 1150, 900 a 1100, 950 a 1050, o una puntuación de riesgo como se describe aquí.
- La divulgación también presenta una molécula de ácidos nucleicos que comprende una o más secuencias de nucleótidos que codifican regiones variables de cadena pesada y ligera, CDRs, bucles hipervariables y/o regiones marco de las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3, como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, la secuencia de nucleótidos que codifica la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es codón optimizado. Por ejemplo, la divulgación presenta un primer y segundo ácidos nucleicos que codifican regiones variables de cadena pesada y ligera, respectivamente, de una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 seleccionada de uno o más de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum15, BAP050-hum15, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser o BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J, como se resume en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma. Por ejemplo, los ácidos nucleicos pueden comprender una secuencia de nucleótidos como se expone en las Tablas 1 y 2, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, o que difiere en no más de 3, 6, 15, 30 o 45 nucleótidos de las secuencias que se muestran en las Tablas 1 y 2.
- En otras realizaciones, la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable de cadena pesada y una región constante de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J; o como se describe en la Tabla 1, o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.
- En otras realizaciones, los ácidos nucleicos comprende una secuencia de nucleótidos que codifican un dominio variable de la cadena ligera y/o una región constante de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de BAP050-Clon-F, BAP050-Clon-G, BAP050-Clon-H, BAP050-Clon-I, o BAP050-Clon-J; o como se describe en la Tabla 1, o codificado por la secuencia de nucleótidos en la Tabla 1; o una secuencia sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idéntica) a cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente.
- Las secuencias de nucleótidos mencionadas anteriormente que codifican el dominio variable de la cadena pesada y ligera anti-LAG-3 y las regiones constantes pueden estar presentes en una molécula de ácido nucleico separada, o en la misma molécula de ácido nucleico. En ciertas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia líder, por ejemplo, una secuencia líder como se muestra en la Tabla 4, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma.
- En ciertas realizaciones, la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos o tres CDRs o bucles hipervariables, de una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de

aminoácidos como se establece en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

5 En otra realización, la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos o tres CDRs o bucles hipervariables, de una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

10 En aún otra realización, la molécula de ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDRs o bucles hipervariables, de regiones variables de cadena pesada y ligera que tienen una secuencia de aminoácidos como se establece en Tabla 1, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una, dos, tres o más sustituciones, inserciones o deleciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

15 En una realización, la molécula de ácido nucleico incluye una secuencia de nucleótidos que codifica una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 que incluye una sustitución (por ejemplo, una sustitución de Cys a Ser en la posición 84) en la región de marco de cadena pesada 3 (VHFW3) (por ejemplo, como se muestra en las tablas 1 y 2).

20 En otra realización, la molécula de ácido nucleico incluye una o más regiones marco de cadena pesada (por ejemplo, cualquiera de VHFW1 (tipo a), VHFW1 (tipo b), VHFW1 (tipo c), VHFW1 (tipo d), VHFW2 (tipo a), VHFW2 (tipo b), VHFW2 (tipo c), VHFW2 (tipo d), VHFW3 (tipo a), VHFW3 (tipo a'), VHFW3 (tipo b), VHFW3 (tipo c) o VHFW4, o cualquier combinación de los mismos, por ejemplo, una combinación de marco como se describe aquí) para cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, or BAP050-hum20-Ser), BAP049-Clon-F, BAP049-Clon-G, BAP049-Clon-H, BAP049-Clon-I, or BAP049-Clon-J, como se resume en las Tablas 1 y 2, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma. Por ejemplo, la molécula de ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos como se expone en las Tablas 1 y 2, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma), o que difiere en no más de 3, 6, 15, 30 o 45 nucleótidos de las secuencias mostradas en las Tablas 1 y 2).

35 En otra realización, la molécula de ácido nucleico incluye una o más regiones marco de cadena ligera (por ejemplo, cualquiera de VLFW1 (tipo a), VLFW1 (tipo b), VLFW1 (tipo c), VLFW1 (tipo d), VLFW1 (tipo e), VLFW1 (tipo f), VLFW2 (tipo a), VLFW2 (tipo b), VLFW2 (tipo c), VLFW2 (tipo d), VLFW3 (tipo a), VLFW3 (tipo b), VLFW3 (tipo c), VLFW3 (tipo d), VLFW3 (tipo e), VLFW3 (tipo f), VLFW3 (tipo g) o VLFW4, o cualquier combinación de los mismos, por ejemplo, una combinación marco como se describe aquí) para cualquiera de BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (por ejemplo, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, or BAP050-hum20-Ser), BAP049-Clon-F, BAP049-Clon-G, BAP049-Clon-H, BAP049-Clon-I, or BAP049-Clon-J, como se resume en las Tablas 1 y 2, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma. Por ejemplo, la molécula de ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos como se expone en las Tablas 1 y 2, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma), o que difiere en no más de 3, 6, 15, 30 o 45 nucleótidos de las secuencias mostradas en las Tablas 1 y 2).

En otra realización, la molécula de ácido nucleico incluye una o más regiones marco de cadena pesada y una o más regiones marco de cadena ligera como se describe en el presente documento. Las regiones marco de la cadena pesada y ligera pueden estar presentes en el mismo vector o en vectores separados.

55 En otro aspecto, la solicitud presenta células huésped y vectores que contienen los ácidos nucleicos descritos aquí. Los ácidos nucleicos pueden estar presentes en un solo vector o en vectores separados presentes en la misma célula huésped o célula huésped separada. La célula huésped puede ser una célula eucariota, por ejemplo, una célula de mamífero, una célula de insecto, una célula de levadura o una célula procariota, por ejemplo, E. coli. Por ejemplo, la célula de mamífero puede ser una célula cultivada o una línea celular. Las células de ejemplo de mamífero incluyen líneas celulares linfocíticas (por ejemplo, NSO), células de ovario de hámster chino (CHO), línea celular humana Per

C6 (por ejemplo, Células PER C6 de Crucell), células COS, células de ovocitos y células de un animal transgénico, por ejemplo, células epiteliales mamarias.

En un aspecto, la divulgación presenta un método para proporcionar una molécula de anticuerpo descrita aquí. El método incluye: proporcionar un antígeno LAG-3 (por ejemplo, un antígeno que comprende al menos una porción de un epítipo LAG-3); obtener una molécula de anticuerpo que se une específicamente al polipéptido LAG-3; y evaluar si la molécula de anticuerpo se une específicamente al polipéptido LAG-3, o evaluar la eficacia de la molécula de anticuerpo para modular, por ejemplo, inhibir, la actividad del LAG-3. 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 vehículo, excipiente o estabilizador farmacéuticamente aceptable, y al menos una de las moléculas de anticuerpo anti-LAG3 de la invención. En una realización, la composición, por ejemplo, la composición farmacéutica, incluye una combinación de la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 y uno o más agentes, por ejemplo, un agente terapéutico u otra molécula de anticuerpo, como se describe en el presente documento. En una realización, la molécula de anticuerpo se conjuga con un marcador o un agente terapéutico.

Las moléculas de anticuerpo descritas en el presente documento pueden inhibir, reducir o neutralizar una o más actividades de LAG-3. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 da como resultado uno o más de: un aumento en la estimulación dependiente de antígeno de linfocitos T CD4⁺ o linfocitos T CD8⁺, un aumento en la proliferación de células T; un aumento en la expresión de un antígeno de activación, por ejemplo, CD25; un aumento en la expresión de una citocina, por ejemplo, interferón-gamma (IFN-γ), interleucina-2 (IL-2), interleucina-4 (IL-4), quimiocina (motivo CC) ligando 3 (CCL3), quimiocina (motivo CC) ligando 4 (CCL4), o quimiocina (motivo CC) ligando 5 (CCL5); una disminución en la actividad supresora de las células T_{reg}, un aumento en la homeostasis de las células T, un aumento en los linfocitos infiltrantes de tumores o una disminución en la evasión inmune por las células cancerosas. Por lo tanto, tales moléculas de anticuerpos pueden usarse, solas o en combinación, para tratar o prevenir trastornos en los que se desea potenciar una respuesta inmune en un sujeto.

Usos de las moléculas de anticuerpos anti-LAG-3

Por consiguiente, en otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para modular una respuesta inmune en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de una molécula de anticuerpo anti-LAG-3), sola o en combinación con uno o más agentes o procedimientos, de tal manera que la respuesta inmune en el sujeto es modulada. En una realización, la molécula de anticuerpo restaura, mejora, estimula o aumenta una respuesta inmune en el sujeto.

El sujeto puede ser un mamífero, por ejemplo, un primate, preferiblemente un primate superior, por ejemplo, un humano (por ejemplo, un paciente que tiene, o está en riesgo de tener, un trastorno descrito aquí). En una realización, el sujeto necesita potenciar una respuesta inmune. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 restaura, mejora o estimula una respuesta de células T específicas de antígeno, por ejemplo, producción de interleucina-2 (IL-2) o interferón-gamma (IFN-γ) en una respuesta de células T específicas de antígeno, en el sujeto. En algunas realizaciones, la respuesta inmune es una respuesta antitumoral. En una realización, el sujeto tiene, o está en riesgo de tener, un trastorno descrito aquí, por ejemplo, un cáncer o un trastorno infeccioso como se describe aquí. En ciertas realizaciones, el sujeto está, o está en riesgo de ser inmunocomprometido. Por ejemplo, el sujeto está siendo sometido o ha sido sometido a un tratamiento quimioterapéutico y/o radioterapia. Alternativamente, o en combinación, el sujeto está, o está en riesgo de ser inmunocomprometido como resultado de una infección.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un método para tratar (por ejemplo, uno o más de reducir, inhibir o retrasar la progresión) un cáncer o tumor en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 descrita en el presente documento, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola, por ejemplo, como monoterapia, o en combinación, por ejemplo, con uno o más agentes o procedimientos. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un modulador de una molécula coestimuladora (por ejemplo, un agonista de una molécula coestimuladora) o un modulador de una molécula inhibidora (por ejemplo, un inhibidor de un inhibidor del punto regulador inmune), por ejemplo, como se describe en el presente documento. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un inhibidor o activador de un modulador de punto regulador inmune (por ejemplo, un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1), un Inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1), un modulador TIM-3 (por ejemplo, un activador o inhibidor de TIM-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3) o un inhibidor de CTLA-4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA4).

En ciertas realizaciones, el cáncer tratado con la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, solo o en combinación, incluye pero no se limita a, un tumor sólido, un cáncer hematológico (por ejemplo, leucemia, linfoma, mieloma) y una lesión metastásica del mismo. En una realización, el cáncer es un tumor sólido. Ejemplos de tumores sólidos incluyen tumores malignos, por ejemplo, sarcomas y carcinomas (por ejemplo, adenocarcinomas), de los diversos sistemas de órganos, tales como los que afectan los pulmones, mamas, linfoides, gastrointestinales o colorrectales, genitales y el

tracto genitourinario (por ejemplo, células renales, uroteliales, vesicales), faringe, CNS (por ejemplo, células cerebrales, neurales o gliales), piel (por ejemplo, melanoma), cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNCC)) y páncreas. Por ejemplo, melanoma, cánceres de colon, cáncer gástrico, cáncer rectal, carcinoma de células renales, cáncer de mama (por ejemplo, un cáncer de mama que no expresa uno, dos o todos los receptores de estrógeno, receptor de progesterona o Her2/neu, por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo), cáncer de hígado, un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) (por ejemplo, un NSCLC con histología escamosa y/o no escamosa) o cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer de próstata, cáncer de cabeza o cuello (por ejemplo, HPV+carcinoma de células escamosas), cáncer de intestino delgado y cáncer de esófago. Ejemplos de cáncer hematológico incluyen, pero no se limitan a, leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide, leucemia linfocítica crónica (CLL)), linfoma (por ejemplo, Linfoma de Hodgkin (HL), linfoma no Hodgkin (NHL), Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células T o linfoma de células del manto (MCL) y mieloma, por ejemplo, mieloma múltiple. El cáncer puede estar en una etapa temprana, intermedia, tardía o metastásica.

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de un cáncer colorrectal (por ejemplo, CRC), melanoma, por ejemplo, melanoma en estadio avanzado (por ejemplo, melanoma en estadio II-IV) o melanoma positivo para HLA-A2; un cáncer pancreático, por ejemplo, cáncer pancreático avanzado; un cáncer de mama, por ejemplo, carcinoma de mama metastásico o cáncer de mama triple negativo; un cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, HNSCC); un cáncer de esófago; un carcinoma de células renales (RCC), por ejemplo, carcinoma de células renales claro (ccRCC) o carcinoma de células renales metastásico (MRCC); un cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC); un cáncer cervical; cáncer de vejiga; o un tumor maligno hematológico, por ejemplo, una leucemia (por ejemplo, una leucemia linfocítica), o un linfoma (por ejemplo, un linfoma de Hodgkin (HL), un linfoma no Hodgkin (NHL), un linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), un linfoma de células del manto (MCL) o una CLL, por ejemplo, una leucemia linfocítica crónica recurrente o refractaria).

En una realización, el cáncer es un melanoma avanzado o irresecable que no responde a otras terapias. En otras realizaciones, el cáncer es un melanoma con una mutación BRAF (por ejemplo, una mutación BRAF V600). En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 está sola (por ejemplo, como una monoterapia), o en combinación con uno o más segundos agentes (por ejemplo, un inhibidor de BRAF). En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con (por ejemplo, antes o después del tratamiento o simultáneamente con) un inhibidor de un modulador de punto regulador inmune (por ejemplo, un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de TIM-3, un inhibidor de CEACAM (por ejemplo, CEACAM1 y/o CEACAM5) o un inhibidor de CTLA4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA4, por ejemplo, ipilimumab)) con o sin un inhibidor de BRAF (por ejemplo, vemurafenib o dabrafenib) para tratar un melanoma. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un PD-1 o inhibidor de PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1, para tratar un melanoma como se describe en este documento.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra sola, por ejemplo, como una monoterapia, o en combinación con un inhibidor de un modulador de punto regulador inmune (por ejemplo, un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, un inhibidor de anti-PD-1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1), un inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1), un inhibidor de TIM-3 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3), un inhibidor de CEACAM (por ejemplo, CEACAM1 y/o CEACAM5) (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM) o un inhibidor de CTLA-4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA4) para tratar un cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, HNSCC). En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un inhibidor de PD-1 o PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1, para tratar un cáncer de cabeza y cuello como se describe aquí.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra sola, por ejemplo, como una monoterapia, o en combinación con un inhibidor o activador de un modulador de punto regulador inmune (por ejemplo, un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1), un inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1), un modulador de TIM-3 (por ejemplo, un activador o inhibidor de TIM-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3), un inhibidor de CEACAM (por ejemplo, CEACAM1 y/o CEACAM5) (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM) o un inhibidor de CTLA-4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA4) para tratar un cáncer de pulmón (por ejemplo, un NSCLC). En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un inhibidor de PD-1 o PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1, para tratar un cáncer de pulmón (por ejemplo, un NSCLC) como se describe en este documento.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra sola, por ejemplo, como una monoterapia, o en combinación con un inhibidor de un modulador de punto regulador inmune (por ejemplo, un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1), un inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1), un inhibidor de TIM-3 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3), un inhibidor de CEACAM (por ejemplo, CEACAM1 y/o CEACAM5) (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM) o un inhibidor de CTLA-4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA4) para tratar un cáncer gástrico. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un inhibidor de PD-1 o PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1, para tratar un cáncer gástrico como se describe en el presente documento.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra sola, por ejemplo, como una monoterapia, o en combinación con un inhibidor de un modulador de punto regulador inmune (por ejemplo, un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, un anti-PD-1), molécula de anticuerpo), un inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1), un inhibidor de TIM-3 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3), un inhibidor de CEACAM (por ejemplo, CEACAM1 y/o CEACAM5) (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM) o un inhibidor de CTLA-4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA4) para tratar un linfoma (por ejemplo, linfoma de Hodgkin (HL), linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL) o CLL, por ejemplo, una leucemia linfocítica crónica recurrente o refractaria). En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un inhibidor de PD-1 o de PD-L1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1, para tratar un linfoma como se describe en el presente documento.

En una realización, el microambiente del cáncer tiene un nivel elevado de expresión de PD-L1. Alternativamente, o en combinación, el microambiente del cáncer puede tener una expresión incrementada de IFN γ y/o CD8.

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra sola o en combinación con un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1) o un inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1), para tratar a un sujeto que tiene o se identifica que tiene un tumor que tiene uno o más de alto nivel o expresión de PD-L1, o que es un linfocito infiltrante de tumor (TIL)+ (por ejemplo, que tiene un número incrementado de TILs), o ambos. En ciertas realizaciones, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, un tumor que tiene un alto nivel o expresión de PD-L1 y que es TIL+. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento incluyen además identificar un sujeto basado en tener un tumor que tiene uno o más de alto nivel de PD-L1 o expresión o como TIL+, o ambos. En ciertas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento incluyen además identificar a un sujeto basado en tener un tumor que tiene un alto nivel o expresión de PD-L1 y que es TIL+. En algunas realizaciones, los tumores que son TIL+ son positivos para CD8 e IFN γ . En algunas realizaciones, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, un alto porcentaje de células que son positivas para uno, dos o más de PD-L1, CD8 y/o IFN γ . En ciertas realizaciones, el sujeto tiene o se identifica que tiene un alto porcentaje de células que son positivas para todos los PD-L1, CD8 e IFN γ .

En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento incluyen además identificar un sujeto basado en tener un alto porcentaje de células que son positivas para uno, dos o más de PD-L1, CD8 y/o IFN γ . En ciertas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento incluyen además identificar un sujeto basado en tener un alto porcentaje de células que son positivas para todos los PD-L1, CD8 e IFN γ . En algunas realizaciones, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, uno, dos o más de PD-L1, CD8 y/o IFN γ , y uno o más de un cáncer de pulmón, por ejemplo, cáncer de pulmón de células escamosas o adenocarcinoma de pulmón; un cáncer de cabeza y cuello; un cáncer cervical de células escamosas; un cáncer de estómago; un cáncer de esófago; un cáncer de tiroides; un melanoma y/o un cáncer nasofaríngeo (NPC). En ciertas realizaciones, los métodos descritos en este documento describen adicionalmente la identificación de un sujeto basado en tener uno, dos o más de PD-L1, CD8 y/o IFN γ , y uno o más de un cáncer de pulmón, por ejemplo, cáncer de pulmón de células escamosas o adenocarcinoma; un cáncer de cabeza y cuello; un cáncer cervical de células escamosas; un cáncer de estómago; un cáncer de tiroides; un melanoma y/o un cáncer nasofaríngeo.

Los métodos y composiciones divulgados en el presente documento son útiles para tratar lesiones metastásicas asociadas con los cánceres mencionados anteriormente.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad infecciosa en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 descrita en el presente documento, sola o en combinación con uno o más agentes o procedimientos. Se prefieren los anticuerpos de la divulgación para uso en el método, aunque en su lugar pueden usarse otros anticuerpos anti-LAG-3, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos (o en combinación con una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 descrita en el presente documento).

En una realización, la enfermedad infecciosa es hepatitis (por ejemplo, infección por hepatitis B). En cierta realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un antígeno o vacuna contra la hepatitis B, y opcionalmente en combinación con un adyuvante que contiene aluminio.

En otra realización, la enfermedad infecciosa es la gripe. En cierta realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un antígeno de gripe o vacuna.

Todavía además, la divulgación proporciona un método para potenciar una respuesta inmune a un antígeno en un sujeto, que comprende administrar al sujeto: (i) el antígeno; y (ii) una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, de tal manera que se potencia una respuesta inmune al antígeno en el sujeto. El antígeno puede ser, por ejemplo, un antígeno tumoral, un antígeno viral, un antígeno bacteriano o un antígeno de un patógeno.

La molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola o en combinación, se puede administrar al sujeto sistémicamente (por ejemplo, oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, rectal, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, transdérmica o por inhalación o instalación intracavitaria), tópicamente, o por aplicación a las membranas mucosas, tales como la nariz, la garganta y los tubos bronquiales.

Una persona experta puede determinar las dosificaciones y los regímenes terapéuticos de la molécula de anticuerpo anti-LAG-3. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra mediante inyección (por ejemplo, por vía subcutánea o intravenosa) a una dosis de aproximadamente 1 a 30 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 5 a 25 mg/kg, aproximadamente 10 a 20 mg/kg, aproximadamente 1 a 10 mg/kg, o aproximadamente 1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg. El horario de **dosificación** puede variar, por ejemplo, una vez a la semana a una vez cada 2, 3 o 4 semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra a una dosis de aproximadamente 10 a 20 mg/kg cada dos semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra (por ejemplo, por vía intravenosa) a una dosis de aproximadamente 3 a 800 mg, por ejemplo, aproximadamente 3, 20, 80, 240 u 800 mg. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra sola a una dosis de aproximadamente 20 a 800 mg, por ejemplo, aproximadamente 3, 20, 80, 240 u 800 mg. En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra a una dosis de aproximadamente 3 a 240 mg, por ejemplo, aproximadamente 3, 20, 80 o 240 mg, cuando se combina con un segundo agente o modalidad terapéutica, por ejemplo, un segundo agente o modalidad terapéutica descrita aquí. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra cada 2 semanas (por ejemplo, durante las semanas 1, 3, 5, 7) durante cada ciclo de 8 semanas, por ejemplo, hasta 96 semanas.

Las moléculas de anticuerpo descritas en el presente documento se prefieren para usar en los métodos descritos en el presente documento, aunque en su lugar pueden usarse otros anticuerpos anti-LAG-3, o en combinación con una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 de la invención.

Terapias Combinadas

Los métodos y composiciones descritos en este documento pueden usarse en combinación con otros agentes o modalidades terapéuticas. En una realización, los métodos descritos en el presente documento incluyen administrar al sujeto una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe en el presente documento, en combinación con un agente o procedimiento o modalidad terapéutica, en una cantidad efectiva para tratar o prevenir un trastorno. La molécula de anticuerpo anti-LAG-3 y el agente o procedimiento terapéutico o modalidad pueden administrarse simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Se puede usar cualquier combinación y secuencia de las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 y otros agentes terapéuticos, procedimientos o modalidades (por ejemplo, como se describe aquí). La molécula de anticuerpo y/u otros agentes terapéuticos, procedimientos o modalidades pueden administrarse durante períodos de trastorno activo, o durante un período de remisión o enfermedad menos activa. La molécula de anticuerpo puede administrarse antes del otro tratamiento, simultáneamente con el tratamiento, el postratamiento o durante la remisión del trastorno.

En ciertas realizaciones, los métodos y composiciones descritos en el presente documento se administran en combinación con una o más de otras moléculas de anticuerpo, quimioterapia, otra terapia anticancerígena (por ejemplo, terapias dirigidas contra el cáncer, terapia génica, terapia viral, terapia de ARN, trasplante de médula ósea, nanoterapia u fármacos oncolíticos), agentes citotóxicos, terapias basadas en el sistema inmune (por ejemplo, citocinas o inmunoterapias basadas en células), procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, lumpectomía o mastectomía) y/o procedimientos de radiación, o una combinación de cualquiera de los anteriores. La terapia adicional puede ser en forma de terapia adyuvante o neoadyuvante. En algunas realizaciones, la terapia adicional es un inhibidor enzimático (por ejemplo, inhibidor enzimático de molécula pequeña) o un inhibidor metastásico.

Ejemplos de agentes citotóxicos que se pueden administrar en combinación incluyen agentes antimicrotúbulos, inhibidores de topoisomerasa, antimetabolitos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antraciclinas, alcaloides de la vinca, agentes intercalantes, agentes capaces de interferir con una vía de transducción de señales, agentes que promueven la apoptosis, inhibidores de proteosomas y radiación (por ejemplo, irradiación local o de todo el cuerpo (por ejemplo, irradiación gamma). En otras realizaciones, la terapia adicional es cirugía o radiación, o una combinación de las mismas. En otras realizaciones, la terapia adicional es una terapia dirigida a uno o más de la vía PI3K/AKT/mTOR, un inhibidor de HSP90 o un inhibidor de tubulina. Otras moléculas de anticuerpos de ejemplo que se pueden administrar en combinación incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de puntos de regulación (por ejemplo, anti-PD-1, anti-PD-L1); anticuerpos que estimulan una célula inmunitaria (por ejemplo, anticuerpos agonistas GITR o CD137); anticuerpos anticancerígenos (por ejemplo, Rituximab (Rituxan® o MabThera®), trastuzumab (Herceptin®), cetuximab (Erbix®), entre otros.

Alternativamente, o en combinación con las combinaciones mencionadas anteriormente, los métodos y composiciones descritos en el presente documento pueden administrarse en combinación con uno o más de: un inmunomodulador (por ejemplo, un activador de una molécula coestimuladora o un inhibidor de una molécula inmunoinhibidora, por ejemplo, una molécula de puntos de regulación inmunitaria); una vacuna, por ejemplo, una vacuna terapéutica contra el cáncer; u otras formas de inmunoterapia celular.

Las combinaciones y usos no limitantes de ejemplo de las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 incluyen los siguientes.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un modulador de una molécula coestimuladora (por ejemplo, un agonista de una molécula coestimuladora) o un modulador de una molécula inhibidora (por ejemplo, un inhibidor de un inhibidor del punto regulador inmune)

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un modulador, por ejemplo, un agonista, de una molécula coestimuladora. En una realización, el agonista de la molécula coestimuladora se selecciona de un agonista (por ejemplo, un anticuerpo agonista o fusión soluble) de OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 o ligando CD83.

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un inhibidor de una molécula inhibitoria (o punto regulador inmune) seleccionada de PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 y/o CEACAM-5), y/o TGF β . La inhibición de una molécula inhibitoria se puede realizar mediante inhibición a nivel de ADN, ARN o proteína. En realizaciones, se puede usar un ácido nucleico inhibidor (por ejemplo, un ARN_{bc}, ARN_{ip} o ARN_{hc}), para inhibir la expresión de una molécula inhibitoria. En otras realizaciones, el inhibidor de una señal inhibitoria es un polipéptido, por ejemplo, un ligando soluble, o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, que se une a la molécula inhibitoria. En una realización, el inhibidor es un ligando soluble (por ejemplo, un CTLA-4-Ig), o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une a PD-1, PD-L1, PD-L2 o CTLA-4.

Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se puede administrar en combinación con un inhibidor de, por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une a PD-1, PD-L1, PD-L2 o CTLA-4, para tratar un cáncer (por ejemplo, un cáncer seleccionado de: un cáncer colorrectal (por ejemplo, CCR); un melanoma, por ejemplo, melanoma en estadio avanzado (por ejemplo, melanoma en estadio II-IV) o melanoma positivo para HLA-A2; un cáncer de páncreas, por ejemplo, cáncer de páncreas avanzado; un cáncer de mama, por ejemplo, carcinoma de mama metastásico o cáncer de mama triple negativo; un cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, HNSCC); un cáncer de esófago; un carcinoma de células renales (RCC), por ejemplo, carcinoma de células renales claro (ccRCC) o carcinoma metastásico de células renales (MRCC); un cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC); un cáncer cervical; un cáncer de vejiga; o una malignidad hematológica, por ejemplo, una leucemia (por ejemplo, una leucemia linfocítica), o un linfoma (por ejemplo, un linfoma de Hodgkin (HL), un linfoma no Hodgkin (NHL), un linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), un linfoma de células del manto (MCL) o una CLL, por ejemplo, una leucemia linfocítica crónica recurrente o refractaria).

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3-1 se administra en combinación con (por ejemplo, antes, con o después) tratamiento con un anticuerpo anti-CTLA4 (por ejemplo, ipilimumab) con o sin un inhibidor de BRAF (por ejemplo, vemurafenib o dabrafenib).

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un anticuerpo anti-PD-1 (por ejemplo, Nivolumab o Pembrolizumab) o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un anticuerpo anti-TIM-3 o fragmento de unión a antígeno del mismo. En todavía otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un anticuerpo anti-PD-L1 o fragmento de unión a antígeno del mismo. En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-TIM-3 (o fragmentos de unión a antígeno del mismo). En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1 (o fragmentos de unión a antígeno del mismo). En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un anticuerpo anti-TIM-3 y un anticuerpo anti-PD-L1 (o fragmentos de unión a antígeno del mismo).

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un inhibidor de CEACAM (por ejemplo, inhibidor de CEACAM-1 y/o CEACAM-5), por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un inhibidor de CEACAM-1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-1. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un inhibidor de CEACAM-5, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-5.

En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con una molécula de anticuerpo anti-CEACAM (por ejemplo, anti-CEACAM-1 y/o anti-CEACAM-5) y una molécula de anticuerpo anti-PD-1. En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con una molécula de anticuerpo anti-CEACAM (por ejemplo, anti-CEACAM-1 y/o anti-CEACAM-5) y una molécula de anticuerpo anti-TIM-3. En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con una molécula de anticuerpo anti-CEACAM (por ejemplo, anti-CEACAM-1 y/o anti-CEACAM-5) y una molécula de anticuerpo anti-PD-L1. La combinación de anticuerpos citados en el presente documento puede administrarse por separado, por ejemplo, como anticuerpos separados o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, o enlazados, por ejemplo, como una molécula de anticuerpo biespecífico o triespecífico. En una realización, se administra un anticuerpo biespecífico que incluye una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 y uno de: un anticuerpo anti-TIM-3, anticuerpo anti-CEACAM (por ejemplo, anti-CEACAM-1 y/o anti-CEACAM-5), anticuerpo anti-PD-L1, o anticuerpo anti-PD-1, o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En ciertas realizaciones, la combinación de anticuerpos que se citan en el presente documento se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en el presente documento (por ejemplo, un tumor sólido o una malignidad hematológica). En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1 para tratar un tumor sólido.

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con una citocina. La citocina se puede administrar como una molécula de fusión a la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, o como composiciones separadas. En una realización, el anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con una, dos, tres o más citocinas, por ejemplo, como una molécula de fusión o como composiciones separadas. En una realización, la citocina es una interleucina (IL) seleccionada de uno, dos, tres o más de IL-1, IL-2, IL-12, IL-15 o IL-21. En una realización, una molécula de anticuerpo biespecífico tiene una primera especificidad de unión a una primera diana (por ejemplo, a LAG-3), una segunda especificidad de unión a una segunda diana (por ejemplo, PD-1, TIM-3 o PD-L1), y está opcionalmente enlazado a un dominio de interleucina (por ejemplo, IL-12), por ejemplo, IL-12 de longitud completa o una porción del mismo. En ciertas realizaciones, la combinación de la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 y la citocina descrita en el presente documento se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en el presente documento (por ejemplo, un tumor sólido).

En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con una vacuna, por ejemplo, una vacuna terapéutica contra el cáncer u otras formas de inmunoterapia celular. En una realización, la vacuna está basada en péptidos, basada en ADN, basada en ARN o basada en antígeno, o una combinación de los mismos. En realizaciones, la vacuna comprende uno o más péptidos, ácidos nucleicos (por ejemplo, ADN o ARN), antígenos, o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, la vacuna contra el cáncer comprende un adyuvante (por ejemplo, fosfato de aluminio o hidróxido de aluminio). En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento se administran en combinación con una o más de la extirpación quirúrgica de un tejido, quimioterapia u otra terapia contra el cáncer y el objetivo primario o único serán lesiones metastásicas, por ejemplo, metástasis en la médula ósea nodos linfáticos.

En una realización, el cáncer es un melanoma, por ejemplo, un melanoma en estadio avanzado (por ejemplo, melanoma en estadio II-IV) o melanoma positivo para HLA-A2. En cierta realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un péptido antigénico tumoral, por ejemplo, uno o más péptidos HLA-A2, y opcionalmente en combinación con un adyuvante, por ejemplo, Montanide™. Los péptidos tumorales de ejemplo que se pueden administrar en combinación con la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 incluyen una o más de Tirosinasa.A2, MAGE-C2.A2, NY-ESO-1b.A2, MAGE-4.A2, MAGE-3.A2, MAGE-1.A2, NA17.A2 (GnTV) y MAGE-10.A2.

En otra realización, el cáncer es un cáncer pancreático, por ejemplo, cáncer pancreático avanzado. En cierta realización, la molécula de anticuerpo puede administrarse en combinación con un agente quimioterapéutico, por ejemplo, gemcitabina.

En otra realización, el cáncer es un cáncer de mama, por ejemplo, carcinoma de mama metastásico o cáncer de mama triple negativo. En cierta realización, la molécula de anticuerpo puede administrarse en combinación con un agente quimioterapéutico, por ejemplo, paclitaxel.

En otra realización, el cáncer es un carcinoma de células renales, por ejemplo, carcinoma de células claras, avanzado (por ejemplo, estadio IV) o carcinoma de células renales metastásico (MRCC).

En otra realización, el cáncer es un cáncer de cabeza o cuello, por ejemplo, HPV+ carcinoma de células escamosas.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un antígeno. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se puede combinar con un antígeno de hepatitis B (por ejemplo, Engerix B). En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un antígeno de gripe.

La molécula de anticuerpo anti-LAG-3 puede usarse sola en forma no conjugada, o puede unirse a una sustancia, por ejemplo, un agente o unidad estructural citotóxica (por ejemplo, un fármaco terapéutico; un compuesto que emite radiación; moléculas de plantas, hongos o de origen bacteriano, o una proteína biológica (por ejemplo, una toxina proteica) o una partícula (por ejemplo, una partícula viral recombinante, por ejemplo, a través de una proteína de recubrimiento viral). Por ejemplo, el anticuerpo se puede acoplar a un isótopo radiactivo tal como un emisor α -, β o γ , o un emisor β y γ .

Terapias Combinadas Adicionales

Los métodos y composiciones descritos en el presente documento (por ejemplo, anticuerpos LAG-3 y métodos para usarlos) se pueden usar en combinación con otros agentes o modalidades terapéuticas, por ejemplo, un segundo agente terapéutico seleccionado de uno o más de los agentes listados en la Tabla 7. En una realización, los métodos descritos en el presente documento incluyen administrar al sujeto una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe en el presente documento (opcionalmente en combinación con uno o más inhibidores de PD-1, PD-L1, TIM-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 y/o CEACAM-5), o CTLA-4)), incluyen además la administración de un segundo agente terapéutico seleccionado de uno o más de los agentes listados en la Tabla 7, en una cantidad efectiva para tratar o prevenir un trastorno, por ejemplo, un trastorno como se describe aquí, por ejemplo, un cáncer. Cuando se administra en combinación, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, el agente adicional (por ejemplo, segundo o tercer agente), o todos, se pueden administrar en una cantidad o dosis mayor, menor o igual que la cantidad o dosificación de cada agente usado individualmente, por ejemplo, como monoterapia. En ciertas realizaciones, la cantidad o dosificación administrada del anticuerpo anti-LAG-3, el agente adicional (por ejemplo, segundo o tercer agente), o todo, es menor (por ejemplo, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, o al menos 50%) que la cantidad o

dosificación de cada agente utilizado individualmente, por ejemplo, como monoterapia. En otras realizaciones, la cantidad o dosificación del anticuerpo anti-LAG-3, el agente adicional (por ejemplo, segundo o tercer agente), o todo lo que produce un efecto deseado (por ejemplo, tratamiento del cáncer) es menor (por ejemplo, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40% o al menos 50% menos).

- 5 En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de uno o más de los agentes listados en la Tabla 7. En una realización, el cáncer se selecciona de un cáncer de pulmón (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) (por ejemplo, un NSCLC con histología escamosa y/o no escamosa, o un adenocarcinoma de NSCLC), o divulgado en una publicación listada en la Tabla 7. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de uno o más de: 1) un inhibidor de la proteína quinasa C (PKC); 2) un inhibidor de la proteína de choque
- 10 térmico 90 (HSP90); 3) un inhibidor de una fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) y/o diana de rapamicina (mTOR); 4) un inhibidor del citocromo P450 (por ejemplo, un inhibidor de CYP17 o un inhibidor de 17alfa-hidroxilasa/C17-20 liasa); 5) un agente quelante de hierro; 6) un inhibidor de aromatasa; 7) un inhibidor de p53, por ejemplo, un inhibidor de una interacción p53/Mdm2; 8) un inductor de apoptosis; 9) un inhibidor de la angiogénesis; 10) un inhibidor de la aldosterona sintasa; 11) un inhibidor del receptor suavizado (SMO); 12) un inhibidor del receptor de prolactina (PRLR);
- 15 13) un inhibidor de señalización de Wnt; 14) un inhibidor de CDK4/6; 15) un inhibidor **del receptor 2** del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2)/receptor 4 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR4); 16) un inhibidor del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF); 17) un inhibidor de uno o más de c-KIT, liberación de histamina, Flt3 (por ejemplo, FLK2/STK1) o PKC; 18) un inhibidor de uno o más de VEGFR-2 (por ejemplo, FLK-1/KDR), PDGFRbeta, c-KIT o Raf quinasa C; 19) un agonista de somatostatina y/o un inhibidor de la liberación de la hormona del crecimiento; 20) un inhibidor de la linfoma quinasa anaplásica (ALK); 21) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1R); 22) un inhibidor de la P-glucoproteína 1; 23) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR); 24) un inhibidor de la BCR-ABL quinasa; 25) un inhibidor de FGFR; 26) un inhibidor de CYP11B2; 27) un inhibidor de HDM2, por ejemplo, un inhibidor de la interacción HDM2-p53; 28) un inhibidor de una tirosina quinasa; 29) un inhibidor de c-MET; 30) un inhibidor de JAK; 31) un inhibidor de DAC; 32)
- 25 un inhibidor de 11β-hidroxilasa; 33) un inhibidor de IAP; 34) un inhibidor de PIM quinasa; 35) un inhibidor de puercoespín; 36) un inhibidor de BRAF, por ejemplo, BRAF V600E o BRAF de tipo silvestre; 37) un inhibidor de HER3; 38) un inhibidor de MEK; o 39) un inhibidor de una lípido quinasa, por ejemplo, como se describe aquí y en la Tabla 7.

En una realización, el segundo agente terapéutico se selecciona de uno o más de: Compuesto A8, Compuesto A17, Compuesto A23, Compuesto A24, Compuesto A27, Compuesto A29, Compuesto A33 y Compuesto A13.

- 30 En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de uno o más de: Compuesto A5, Compuesto A8, Compuesto A17, Compuesto A23, Compuesto A24, Compuesto A29 y Compuesto A40.

En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de uno o más de: Compuesto A9, Compuesto A16, Compuesto A17, Compuesto A21, Compuesto A22, Compuesto A25, Compuesto A28, Compuesto A48 y Compuesto 49.

- 35 En realizaciones, el segundo agente terapéutico se administra a una dosis terapéutica o inferior a la terapéutica. En ciertas realizaciones, la concentración del segundo agente terapéutico que se requiere para lograr la inhibición, por ejemplo, inhibición del crecimiento, es menor cuando el segundo agente terapéutico se administra en combinación con la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 que cuando el segundo agente terapéutico es administrado individualmente. En ciertas realizaciones, la concentración de la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 que se requiere para lograr la
- 40 inhibición, por ejemplo, inhibición del crecimiento, es menor cuando la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con el segundo agente terapéutico que cuando la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra individualmente. En ciertas realizaciones, en una terapia de combinación, la concentración del segundo agente terapéutico que se requiere para lograr la inhibición, por ejemplo, inhibición del crecimiento, es menor que la dosis terapéutica del segundo agente terapéutico como monoterapia, por ejemplo, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-
- 45 60%, 60-70%, 70-80% u 80-90% menos. En ciertas realizaciones, en una terapia de combinación, la concentración de la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 que se requiere para lograr la inhibición, por ejemplo, inhibición del crecimiento, es menor que la dosis terapéutica de la molécula de anticuerpo anti-PD-1 como monoterapia, por ejemplo, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80% u 80-90% menos.

Detección

- 50 En otro aspecto, la invención presenta métodos para detectar la presencia de LAG-3 en una muestra, por ejemplo, in vitro o in vivo (por ejemplo, una muestra biológica, por ejemplo, suero, semen u orina, o una biopsia de tejido, por ejemplo, de una lesión hiperproliferativa o cancerosa). El método del sujeto puede usarse para evaluar (por ejemplo, monitorizar el tratamiento o la progresión de, diagnosticar y/o estadificar un trastorno descrito en este documento, por ejemplo, un trastorno hiperproliferativo o canceroso, en un sujeto). El método incluye: (i) poner en contacto la muestra
- 55 con (y opcionalmente, una referencia, por ejemplo, una muestra de control), o administrar al sujeto, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 de la invención, bajo condiciones que permitan que ocurra la interacción y (ii) detectar la formación de un complejo entre la molécula de anticuerpo y la muestra (y opcionalmente, la referencia, por ejemplo, control, muestra). La formación del complejo es indicativa de la presencia de LAG-3, y puede indicar la idoneidad o la necesidad de un tratamiento descrito aquí. El método puede implicar una inmunohistoquímica, inmunocitoquímica,

citometría de flujo (por ejemplo, FACS), perlas magnéticas complejas de moléculas de anticuerpos, ensayos ELISA, técnicas de PCR (por ejemplo, RT-PCR).

Típicamente, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 utilizada en los métodos de diagnóstico in vivo e in vitro se marca directa o indirectamente con una sustancia detectable para facilitar la detección del agente de unión unido o no unido. Las sustancias detectables adecuadas incluyen diversas enzimas biológicamente activas, grupos prostéticos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes, materiales paramagnéticos (por ejemplo, activos por resonancia magnética nuclear) y materiales radiactivos.

Las realizaciones descritas adicionalmente proporcionan un método para tratar un cáncer, que comprende: identificar en una muestra (por ejemplo, la muestra de un sujeto que comprende células cancerosas y opcionalmente células inmunes tales como TILs) la presencia de uno, dos o la totalidad de PD-L1, CD8 o IFN- γ , proporcionando así un valor para uno, dos o todos los PD-L1, CD8 e IFN- γ . El método puede incluir además comparar los valores PD-L1, CD8 y/o IFN- γ con un valor de referencia, por ejemplo, un valor de control. Si los valores PD-L1, CD8 y/o IFN- γ son mayores que el valor de referencia, por ejemplo, los valores de control, administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-LAG-3 (por ejemplo, un anticuerpo anti-LAG-3 descrito en el presente documento), solo o en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-1, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1, o ambas, al sujeto, opcionalmente en combinación con uno o más agentes adicionales, se trata así el cáncer. El cáncer puede ser, por ejemplo, un cáncer descrito aquí, tal como cáncer de pulmón (escamoso), cáncer de pulmón (adenocarcinoma), cáncer de cabeza y cuello, cáncer cervical (escamoso), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, melanoma, cáncer de nasofaringe, o cáncer de mama, por ejemplo, cáncer de mama TN, por ejemplo, cáncer de mama IM-TN. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama ER+ o cáncer pancreático.

También se describe un método para tratar un cáncer, que comprende: analizar una muestra (por ejemplo, la muestra de un sujeto que comprende células cancerosas) para detectar la presencia de PD-L1, identificando así un valor de PD-L1, comparando el valor de PD-L1 con un valor de control, y si el valor PD-L1 es mayor que el valor de control, administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-LAG-3 (por ejemplo, un anticuerpo anti-LAG-3 descrito aquí), solo o en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-1, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1, o ambas, al sujeto, opcionalmente en combinación con uno o más agentes, se trata así el cáncer. El cáncer puede ser, por ejemplo, un cáncer como se describe en el presente documento, tal como cáncer adenocarcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) (ACA), carcinoma de células escamosas (SCC) de NSCLC o carcinoma hepatocelular (HCC).

En otro aspecto, la divulgación presenta kits de diagnóstico o terapéuticos que incluyen las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 descritas en este documento e instrucciones de uso.

Otras características, objetivos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y de las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena ligera (SEQ ID NO: 16) y pesada (SEQ ID NO: 6) de mAb anti-LAG-3 de murino BAP050. Las secuencias CDR de cadena ligera y pesada basadas en la numeración de Kabat están subrayadas. Las secuencias CDR de cadena ligera y pesada basadas en la numeración de Chothia se muestran en negrita y cursiva.

La Figura 2 representa las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de la cadena ligera (SEQ ID NO: 16) y pesada (SEQ ID NO: 6) de mAb anti-LAG-3 de murino BAP050 alineado con las secuencias de la línea germinal (SEQ ID NOs: 290- 291, respectivamente, en orden de aparición). Las secuencias superior e inferior son las secuencias de línea germinal (GL) y BAP050 (Mu mAb), respectivamente. Las secuencias CDR de cadena ligera y pesada basadas en la numeración de Kabat están subrayadas. Las secuencias CDR de cadena ligera y pesada basadas en la numeración de Chothia se muestran en negrita y cursiva. "-" significa residuo de aminoácido idéntico.

La Figura 3 representa gráficos de barras que muestran los resultados del análisis de unión de FACS para los veinte clones BAP050 humanizados (BAP050-hum01 a BAP050-hum20) y el mAb quimérico (BAP050-chi). Las concentraciones de anticuerpos son 200, 100, 50, 25 y 12.5 ng/ml desde la barra más a la izquierda hasta la barra más a la derecha para cada mAb probado.

La Figura 4 representa el análisis estructural de los clones BAP049 humanizados (a, b, c, d, e, f, g representan diversos tipos de secuencias de la región marco). También se muestran las concentraciones de los mAbs en las muestras.

La Figura 5A-5B representa la afinidad de unión y la especificidad de los mAb humanizados medidos en un ensayo de unión de competición usando una concentración constante de mAb murino marcado con FITC, diluciones en serie de los anticuerpos de prueba y células CHO que expresan LAG-3. El experimento se realizó dos veces, y los resultados se muestran en las Figuras 5A y 5B, respectivamente.

La Figura 6 representa la clasificación de los clones BAP050 humanizados con base en los datos de FACS, la unión de competición y el análisis estructural. También se muestran las concentraciones de los mAbs en las muestras.

La Figura 7 representa la afinidad de unión y la especificidad de los clones huBAP050(Ser) medidos en un ensayo de unión de competición usando una concentración constante de mA b murino marcado con FITC, diluciones en serie de los anticuerpos de prueba y células CHO que expresan LAG-3. Clones HuBAP050(Ser), tales como BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser y BAP050-hum13- Ser, fueron evaluados. También se incluyeron en los análisis mA b murino BAP050, mA b quimérico BAP050-chi y BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum05, BAP050-hum09, BAP050-hum11, BAP050-hum12 y BAP050-hum13.

La Figura 8 representa el bloqueo de la unión de LAG-3-Ig a las células Daudi por clones huBAP050(Ser). Clones HuBAP050(Ser), tales como BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser y BAP050-hum13-Ser, fueron evaluados. El mAb murino BAP050 y el mAb quimérico BAP050-chi también se incluyeron en los análisis.

Las Figuras 9A-9B representan la alineación de secuencias de dominio variable de cadena pesada para los veinte clones humanizados BAP050 y quimera BAP050 (BAP050-chi). En la Figura 9A, se muestran todas las secuencias (SEQ ID NO: 20, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 64, 64, 64, 64, 64, 68, 72, 72, 76 y 80, respectivamente, en orden de aparición). En la Figura 9B, solo se muestran las secuencias de aminoácidos que son diferentes de la secuencia del ratón (SEQ ID NOs: 20, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 64, 64, 64, 64, 64, 68, 72, 72, 76 y 80, respectivamente, en orden de aparición).

Las Figuras 10A-10B representan la alineación de secuencias de dominio variable de cadena ligera para los veinte clones humanizados de BAP050 y quimera BAP050 (BAP050-chi). En la Figura 10A, se muestran todas las secuencias (SEQ ID NO: 24, 32, 36, 36, 36, 292, 292, 292, 44, 48, 52, 56, 56, 60, 60, 60, 60, 60, 84, 88, 92 y 96, respectivamente, en orden de aparición). En la Figura 10B, solo se muestran las secuencias de aminoácidos que son diferentes de la secuencia del ratón (SEQ ID NO: 24, 32, 36, 36, 36, 292, 292, 292, 44, 48, 52, 56, 56, 60, 60, 60, 60, 60, 84, 88, 92 y 96, respectivamente, en orden de aparición).

La Figura 11 muestra cánceres de ejemplo que tienen proporciones relativamente altas de pacientes que son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- γ .

La Figura 12 muestra ejemplos de cáncer de mama ER+ y cáncer de páncreas que tienen proporciones relativamente bajas para pacientes con triple positivo para PD-L1/CD8/IFN- γ .

La Figura 13 muestra la proporción de pacientes de ejemplo de cáncer de mama que son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- γ .

La Figura 14 muestra la proporción de pacientes de ejemplo de cáncer de colon que son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- γ .

Breve descripción de las tablas.

La Tabla 1 es un resumen de las secuencias de aminoácidos y nucleótidos para las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 murino, quimérico y humanizado. Las moléculas de anticuerpos incluyen mAb murino BAP050 y mAbs quiméricos BAP050-chi, mAbs humanizados BAP050-hum01 a BAP050-hum20, BAP050-hum01-Ser a BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser a BAP050-hum20-Ser y BAP050-Clon-F a BAP050-Clon-J. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las CDRs de cadena pesada y ligera, las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las regiones variables de cadena pesada y ligera, y las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las cadenas pesada y ligera se muestran en esta Tabla.

La Tabla 2 representa las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las regiones marco de la cadena pesada y ligera para los mAbs humanizados BAP050-hum01 a BAP049-hum20, BAP050-hum01-Ser a BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser a BAP050-hum20- Ser, y BAP049-Clon-F a BAP049-Clon-J.

La Tabla 3 representa las secuencias de aminoácidos de la región constante de las cadenas pesadas de IgG humana y la cadena ligera de kappa humana.

La Tabla 4 muestra las secuencias de aminoácidos de las secuencias líderes de la cadena pesada y ligera para mAbs humanizados BAP050-Clon-F a BAP050-Clon-J.

La Tabla 5 es un resumen del rendimiento, título, contenido de monómero y niveles de endotoxina para mAb BAP050 humanizados de ejemplo expresados en células CHO.

La Tabla 6 muestra las isoformas de carga detectadas por el análisis Novex IEF para mAb BAP050 humanizados de ejemplo expresados en células CHO.

La Tabla 7 es un resumen de los agentes terapéuticos seleccionados que se pueden administrar en combinación con las moléculas de anticuerpos anti-LAG-3 y otros inmunomoduladores (por ejemplo, uno o más de: un activador de una molécula coestimuladora y/o un inhibidor de una molécula de punto regulador inmune) descrita aquí. La Tabla 7 proporciona de izquierda a derecha lo siguiente: la Designación del Compuesto del segundo agente terapéutico, la estructura del Compuesto y las publicaciones de Patentes que divulgan el Compuesto.

Descripción detallada

El sistema inmune tiene la capacidad de reconocer y eliminar las células tumorales; sin embargo, los tumores pueden usar múltiples estrategias para evadir la inmunidad. El bloqueo de los puntos de control inmunitario es una de las metodologías para activar o reactivar la inmunidad antitumoral terapéutica. El gen de activación de linfocitos-3 (LAG-3) se ha descrito como un receptor inhibidor en la sinapsis inmunológica (Chen and Flies (2013) *Nat Rev Immunol.* 13 (4): 227-42). Por lo tanto, el bloqueo de LAG-3 puede conducir a una mejora de la inmunidad antitumoral.

Varios tipos de células expresan LAG-3. Por ejemplo, LAG-3 se expresa en células T CD4⁺ y CD8⁺ activadas, células T_{reg}, células asesinas naturales (NK) y células dendríticas plasmacitoides (DC). LAG-3 se expresa en linfocitos infiltrantes en tumores, por ejemplo, linfocitos infiltrantes en carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC). LAG-3 se expresa en T_{regs} altamente supresivos inducidos y naturales. Por ejemplo, FoxT3⁺ nT_{regs} y FoxP3⁺ iT_{regs} altamente supresores son positivos para LAG-3 en melanoma y cáncer colorrectal (Camisaschi et al. (2010) *J. Immunol.* 184 (11): 6545-6551; Scurr et al. (2014) *Mucosal Immunol.* 7 (2): 428-439).

LAG-3 regula negativamente la señalización y las funciones de las células T. Los ligandos para LAG-3 incluyen, por ejemplo, MHC Clase II y L-SECTin. Se ha demostrado que anti-LSECTin inhibe el crecimiento de células de melanoma B16 (Xu et al. (2014) *Cancer Res.* 74 (13): 3418-3428). El bloqueo de LAG-3 puede restaurar las actividades de las células efectoras, atenuar la actividad supresora de T_{regs} y/o mejorar la actividad antitumoral anti-PD-1.

El LAG-3 es típicamente, aunque no exclusivamente, coexpresado en las células PD-1⁺ y el bloqueo único puede restaurar las actividades in vitro de las células. El grado de agotamiento de las células T CD8⁺, por ejemplo, como se muestra en los porcentajes de productores duales de IFN- γ /TNF- α , se correlaciona con el número de receptores inhibidores expresados (Blackburn et al. (2009) *Nat. Immunol.* 10 (1) : 29-37). La alta expresión de PD-1/LAG-3 se correlaciona con la infiltración de células T en el melanoma. El cobloqueo de LAG-3 con anti-PD-1 o PD-L1 puede dar como resultado actividades supresoras de tumores en modelos preclínicos. Por ejemplo, el bloqueo anti-LAG-3 y anti-PD-1 muestran eficacia en modelos de fibrosarcoma Sa1N y carcinoma de colon MC38 (Woo et al. (2012) *Cancer Res.* 72 (4): 917-27).

El bloqueo de LAG-3 también es eficaz en un modelo de virus de coriomeningitis linfocítica (LCMV). Por ejemplo, el bloqueo de PD-L1 más LAG-3 durante la infección crónica por LCMV mejora las respuestas antivirales de las células T CD8⁺ (Blackburn et al. (2009) *Nat. Immunol.* 10 (1): 29-37).

Por consiguiente, la presente invención proporciona, al menos en parte, moléculas de anticuerpos (por ejemplo, moléculas de anticuerpos humanizados) que se unen al Gen-3 de Activación de Linfocitos (LAG-3) con alta afinidad y especificidad. En una realización, se divulgan anticuerpos humanizados contra LAG-3, que muestran baja inmunogenicidad. Por ejemplo, se encontró que los anticuerpos BAP050 humanizados tenían una puntuación de riesgo inferior a 1200, 1150, 1100, 1050, 1000, 950, 900, 850 u 800, de acuerdo con los ensayos de epítomos de células T descritos en este documento. En otras realizaciones, se demostró que la combinación seleccionada de regiones marco, por ejemplo, como se muestra en las Figuras 4 y 6, tiene distintas eficiencias de producción y propiedades de unión.

Aspectos adicionales de la invención incluyen moléculas de ácido nucleico que codifican las moléculas de anticuerpo, vectores de expresión, células huésped y métodos para fabricar las moléculas de anticuerpo. También se proporcionan inmunoconjugados, moléculas multiespecíficas o biespecíficas y composiciones farmacéuticas que comprenden las moléculas de anticuerpo. Las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 divulgadas en el presente documento pueden usarse para tratar, prevenir y/o diagnosticar trastornos cancerosos o malignos (por ejemplo, cánceres tales como melanoma, por ejemplo, melanoma en estadio avanzado; cáncer de páncreas, por ejemplo, cáncer de páncreas avanzado; tumores sólidos; cáncer de mama, por ejemplo, carcinoma de mama metastásico; carcinoma de células renales, por ejemplo, carcinoma de células renales avanzado o metastásico (MRCC) o carcinoma de células renales de células claras), así como enfermedades infecciosas (por ejemplo, hepatitis, por ejemplo, hepatitis B; influenza). Por lo tanto, los métodos para detectar LAG-3, así como los métodos para tratar diversos trastornos, que incluyen cáncer y enfermedades infecciosas usando las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3, solas o en combinación, se describen en el presente documento.

El término "Gen-3 de Activación de linfocitos" o "LAG-3" incluye todas las isoformas, mamíferos, por ejemplo, LAG-3 humano, homólogos de especies de LAG-3 humano y análogos que comprenden al menos un epítipo común con LAG-3. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de LAG-3, por ejemplo, LAG-3 humano, se conocen en la técnica, por ejemplo, Triebel et al. (1990) *J. Exp. Medicina.* 171: 1393-1405.

Los términos adicionales se definen a continuación y en toda la solicitud.

Como se usa en el presente documento, los artículos "un" y "uno, una" se refieren a uno o más de uno (por ejemplo, al menos uno) del objeto gramatical del artículo.

El término "o" se usa en el presente documento para significar, y se usa indistintamente con el término "y/o", a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

- 5 "Acerca de" y "aproximadamente" generalmente significará un grado aceptable de error para la cantidad medida dada la naturaleza o precisión de las medidas. Los grados de error de ejemplo están dentro del 20 por ciento (%), típicamente, dentro del 10%, y más típicamente, dentro del 5% de un valor dado o rango de valores.

10 Las composiciones y métodos de la presente divulgación abarcan polipéptidos y ácidos nucleicos que tienen las secuencias especificadas, o secuencias sustancialmente idénticas o similares a las mismas, por ejemplo, secuencias al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% idénticas o mayor a la secuencia especificada. En el contexto de una secuencia de aminoácidos, el término "sustancialmente idéntico" se usa en el presente documento para referirse a un primer aminoácido que contiene un número suficiente o mínimo de residuos de aminoácidos que son i) idénticos o ii) sustituciones conservadoras de residuos de aminoácidos alineados en una segunda secuencia de aminoácidos de modo que la primera y la segunda secuencia de aminoácidos pueden tener un dominio estructural común y/o una actividad funcional común. Por ejemplo, secuencias de aminoácidos que contienen un dominio estructural común que tiene al menos aproximadamente 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una secuencia de referencia, por ejemplo, una secuencia proporcionada en este documento.

20 En el contexto de la secuencia de nucleótidos, el término "sustancialmente idéntico" se usa en el presente documento para referirse a una primera secuencia de ácidos nucleicos que contiene un número suficiente o mínimo de nucleótidos que son idénticos a los nucleótidos alineados en una segunda secuencia de ácidos nucleicos de tal manera que la primera y segunda secuencias de nucleótidos codifican un polipéptido que tiene actividad funcional común, o codifican un dominio de polipéptido estructural común o una actividad de polipéptido funcional común. Por ejemplo, las secuencias de nucleótidos que tienen al menos aproximadamente 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una secuencia de referencia, por ejemplo, una secuencia proporcionada aquí.

25 El término "variante funcional" se refiere a polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la secuencia de origen natural, o están codificados por una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica, y son capaces de tener una o más actividades de la secuencia de origen natural.

Los cálculos de homología o identidad de secuencia entre secuencias (los términos se usan indistintamente en el presente documento) se realizan como sigue.

30 Para determinar el porcentaje de identidad de dos secuencias de aminoácidos, o de dos secuencias de ácido nucleico, las secuencias se alinean para fines de comparación óptimos (por ejemplo, se pueden introducir brechas en una o ambas de una primera y segunda secuencia de aminoácidos o ácidos nucleicos para la alineación óptima y las secuencias no homólogas se pueden descartar para fines de comparación). En una realización preferida, la longitud de una secuencia de referencia alineada para fines de comparación es al menos 30%, preferiblemente al menos 40%, más preferiblemente al menos 50%, 60% e incluso más preferiblemente al menos 70%, 80%, 90 %, 100% de la longitud de la secuencia de referencia. Luego se comparan los residuos de aminoácidos o nucleótidos en las posiciones de aminoácidos o posiciones de nucleótidos correspondientes. Cuando una posición en la primera secuencia está ocupada por el mismo residuo de aminoácido o nucleótido que la posición correspondiente en la segunda secuencia, entonces las moléculas son idénticas en esa posición (como se usa aquí, la "identidad" de aminoácidos o ácidos nucleicos es equivalente a "homología" de aminoácidos o ácidos nucleicos).

El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias, teniendo en cuenta el número de brechas y la longitud de cada brecha, que deben introducirse para una alineación óptima de las dos secuencias.

45 La comparación de secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias se puede lograr utilizando un algoritmo matemático. En una realización preferida, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos se determina usando el algoritmo de Needleman y Wunsch ((1970) J. Mol. Biol. 48: 444-453) que se ha incorporado al programa GAP en el paquete de software GCG (disponible en <http://www.gcg.com>), utilizando una matriz Blossum 62 o una matriz PAM250, y un peso de brecha de 16, 14, 12, 10, 8, 6 o 4 y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En aún otra realización preferida, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de nucleótidos se determina usando el programa GAP en el paquete de software GCG (disponible en <http://www.gcg.com>), utilizando una matriz NWSgapdna.CMP y un peso de brecha de 40, 50, 60, 70 u 80 y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Un conjunto de parámetros particularmente preferido (y el que debe usarse a menos que se especifique otra cosa) es una matriz de puntuación Blossum 62 con una penalidad de brecha de 12, una penalidad de extensión de brecha de 4 y una penalidad de brecha de desplazamiento de marco de 5.

55 El porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos o nucleótidos se puede determinar utilizando el algoritmo de E. Meyers y W. Miller ((1989) CABIOS, 4: 11-17) que se ha incorporado al programa ALIGN (versión 2.0), utilizando una tabla de residuos de peso PAM120, una penalidad de longitud de brecha de 12 y una penalidad de brecha de 4.

Las secuencias de ácido nucleico y proteína descritas en el presente documento pueden usarse como una "secuencia de consulta" para realizar una búsqueda en bases de datos públicas para, por ejemplo, identificar a otros miembros de la familia o secuencias relacionadas. Tales búsquedas se pueden realizar utilizando los programas NBLAST y XBLAST (versión 2.0) de Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-10. Las búsquedas de nucleótidos BLAST se pueden realizar con el programa NBLAST, puntuación = 100, longitud de palabra = 12 para obtener secuencias de nucleótidos homólogas a las moléculas de ácido nucleico (SEQ ID NO: 1) de la invención. Las búsquedas de proteínas BLAST se pueden realizar con el programa XBLAST, puntuación = 50, longitud de palabra = 3 para obtener secuencias de aminoácidos homólogas a las moléculas de proteína de la invención. Para obtener alineaciones en brecha para propósitos de comparación, Gapped BLAST puede utilizarse como se describe en Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402. Cuando se utilizan los programas BLAST y Gapped BLAST, se pueden usar los parámetros predeterminados de los respectivos programas (por ejemplo, XBLAST y NBLAST). Véase <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Como se usa en el presente documento, el término "hibrida bajo condiciones de baja rigurosidad, rigurosidad media, alta rigurosidad o muy alta rigurosidad" describe condiciones para hibridación y lavado. Se puede encontrar orientación para realizar reacciones de hibridación en Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6. Los métodos acuosos y no acuosos se describen en esa referencia y se pueden usar. Las condiciones de hibridación específicas a las que se hace referencia en el presente documento son las siguientes: 1) condiciones de hibridación de baja rigurosidad en cloruro de sodio/citrato de sodio 6X (SSC) a aproximadamente 45 °C, seguido de dos lavados en 0.2X SSC, SDS al 0.1% al menos a 50 °C (la temperatura de los lavados se puede aumentar hasta 55 °C para condiciones de baja rigurosidad); 2) condiciones de hibridación de rigurosidad media en 6X SSC a aproximadamente 45 °C, seguido de uno o más lavados en 0.2X SSC, 0.1% SDS a 60 °C; 3) condiciones de hibridación de alta rigurosidad en 6X SSC a aproximadamente 45 °C, seguido de uno o más lavados en 0.2X SSC, 0.1% SDS a 65 °C; y preferiblemente 4) las condiciones de hibridación de muy alta rigurosidad son fosfato de sodio 0.5 M, SDS al 7% a 65 °C, seguido de uno o más lavados a SSC 0.2X, SDS al 1% a 65 °C. Las condiciones de rigurosidad muy alta (4) son las condiciones preferidas y las que deben usarse a menos que se especifique de otra manera.

Se entiende que las moléculas de la presente invención pueden tener sustituciones de aminoácidos conservativas o no esenciales adicionales, que no tienen un efecto sustancial sobre sus funciones.

El término "aminoácido" pretende abarcar todas las moléculas, ya sean naturales o sintéticas, que incluyen tanto una funcionalidad amino como una funcionalidad ácida y que pueden incluirse en un polímero de aminoácidos de origen natural. Los aminoácidos de ejemplo incluyen aminoácidos de origen natural; análogos, derivados y congéneres de los mismos; análogos de aminoácidos que tienen cadenas laterales variantes; y todos los estereoisómeros de cualquiera de los anteriores. Como se usa en el presente documento, el término "aminoácido" incluye los isómeros ópticos D o L y los peptidomiméticos.

Una "sustitución conservadora de aminoácidos" es aquella en la que el residuo de aminoácido se reemplaza con un residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral similar. Las familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares se han definido en la técnica. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares sin carga (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales beta-ramificadas (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina).

Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" (si es de cadena sencilla) se usan indistintamente en el presente documento para referirse a polímeros de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados y puede ser interrumpido por no aminoácidos. Los términos también abarcan un polímero de aminoácidos que ha sido modificado; por ejemplo, formación de enlaces disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación, tal como la conjugación con un componente de marcado. El polipéptido puede aislarse de fuentes naturales, puede producirse mediante técnicas recombinantes a partir de un huésped eucariota o procariota, o puede ser un producto de procedimientos sintéticos.

Los términos "ácido nucleico", "secuencia de ácidos nucleicos", "secuencia de nucleótidos" o "secuencia de polinucleótidos" y "polinucleótidos" se usan indistintamente. Se refieren a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, ya sea desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos, o análogos de los mismos. El polinucleótido puede ser monocatenario o bicatenario, y si es monocatenario puede ser la cadena codificante o la cadena no codificante (antisentido). Un polinucleótido puede comprender nucleótidos modificados, tales como nucleótidos metilados y análogos de nucleótidos. La secuencia de nucleótidos puede ser interrumpida por componentes no nucleótidos. Un polinucleótido puede modificarse adicionalmente después de la polimerización, tal como mediante conjugación con un componente marcador. El ácido nucleico puede ser un polinucleótido recombinante, o un polinucleótido de origen genómico, ADNc, semisintético o sintético que no se produce en la naturaleza o está unido a otro polinucleótido en una disposición no natural.

El término "aislado", como se usa en el presente documento, se refiere al material que se elimina de su entorno original o nativo (por ejemplo, el entorno natural si es de origen natural). Por ejemplo, un polinucleótido o polipéptido de origen natural presente en un animal vivo no está aislado, pero el mismo polinucleótido o polipéptido, separado por

intervención humana de algunos o todos los materiales coexistentes en el sistema natural, está aislado. Tales polinucleótidos podrían ser parte de un vector y/o tales polinucleótidos o polipéptidos podrían ser parte de una composición, y aún estar aislados porque dicho vector o composición no es parte del entorno en el que se encuentra en la naturaleza.

- 5 Diversos aspectos de la divulgación se describen con más detalle a continuación. Se establecen definiciones adicionales en toda la especificación.

Moléculas de anticuerpos

- 10 En una realización, la molécula de anticuerpo se une a un mamífero, por ejemplo, humano, LAG-3. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo se une específicamente a un epítipo, por ejemplo, un epítipo lineal o conformacional (por ejemplo, un epítipo como se describe aquí) en LAG-3. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo se une a uno o más dominios extracelulares similares a Ig de LAG-3, por ejemplo, el primer, segundo, tercer o cuarto dominio extracelular similar a Ig de LAG-3.

- 15 Como se usa en el presente documento, el término "molécula de anticuerpo" se refiere a una proteína, por ejemplo, una cadena de inmunoglobulina o fragmento de la misma, que comprende al menos una secuencia de dominio variable de inmunoglobulina. El término "molécula de anticuerpo" incluye, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal (que incluye un anticuerpo de longitud completa que tiene una región Fc de inmunoglobulina). En una realización, una molécula de anticuerpo comprende un anticuerpo de longitud completa, o una cadena de inmunoglobulina de longitud completa. En una realización, una molécula de anticuerpo comprende una unión a antígeno o fragmento funcional de un anticuerpo de longitud completa, o una cadena de inmunoglobulina de longitud completa.

- 20 En una realización, una molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo monoespecífica y se une a un único epítipo. Por ejemplo, una molécula de anticuerpo monoespecífico que tiene una pluralidad de secuencias de dominio variable de inmunoglobulina, cada una de las cuales se une al mismo epítipo.

- 25 En una realización, una molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo multiespecífica, por ejemplo, comprende una pluralidad de secuencias de dominios variables de inmunoglobulina, en donde una primera secuencia de dominio variable de inmunoglobulina de la pluralidad tiene especificidad de unión para un primer epítipo y una segunda secuencia de dominio variable de inmunoglobulina de la pluralidad tiene especificidad de unión para un segundo epítipo. En una realización, el primer y el segundo epítipos están en el mismo antígeno, por ejemplo, la misma proteína (o subunidad de una proteína multimérica). En una realización, el primer y el segundo epítipos se superponen. En una realización, el primer y el segundo epítipos no se superponen. En una realización, el primer y el segundo epítipos están en antígenos diferentes, por ejemplo, las diferentes proteínas (o diferentes subunidades de una proteína multimérica). En una realización, una molécula de anticuerpo multiespecífico comprende un tercer, cuarto o quinto dominio variable de inmunoglobulina. En una realización, una molécula de anticuerpo multiespecífico es una molécula de anticuerpo biespecífico, una molécula de anticuerpo triespecífico o una molécula de anticuerpo tetraspecífico,

- 35 En una realización, una molécula de anticuerpo multiespecífico es una molécula de anticuerpo biespecífico. Un anticuerpo biespecífico tiene especificidad para no más de dos antígenos. Una molécula de anticuerpo biespecífico se caracteriza por una primera secuencia de dominio variable de inmunoglobulina que tiene especificidad de unión para un primer epítipo y una segunda secuencia de dominio variable de inmunoglobulina que tiene especificidad de unión para un segundo epítipo. En una realización, el primer y el segundo epítipos están en el mismo antígeno, por ejemplo, la misma proteína (o subunidad de una proteína multimérica). En una realización, el primer y el segundo epítipos se superponen. En una realización, el primer y el segundo epítipos no se superponen. En una realización, el primer y el segundo epítipos están en antígenos diferentes, por ejemplo, las diferentes proteínas (o diferentes subunidades de una proteína multimérica). En una realización, una molécula de anticuerpo biespecífico comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada y una secuencia de dominio variable de cadena ligera que tiene especificidad de unión para un primer epítipo y una secuencia de dominio variable de cadena pesada y una secuencia de dominio variable de cadena ligera que tiene especificidad de unión para un segundo epítipo. En una realización, una molécula de anticuerpo biespecífico comprende un medio anticuerpo que tiene especificidad de unión para un primer epítipo y un medio anticuerpo que tiene especificidad de unión para un segundo epítipo. En una realización, una molécula de anticuerpo biespecífico comprende un medio anticuerpo, o fragmento del mismo, que tiene especificidad de unión para un primer epítipo y un medio anticuerpo, o fragmento del mismo, que tiene especificidad de unión para un segundo epítipo. En una realización, una molécula de anticuerpo biespecífico comprende un scFv, o fragmento del mismo, tiene especificidad de unión para un primer epítipo y un scFv, o fragmento del mismo, tiene especificidad de unión para un segundo epítipo. En una realización, el primer epítipo está ubicado en LAG-3 y el segundo epítipo está ubicado en un PD-1, TIM-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 y/o CEACAM-5), PD-L1 o PD-L2.

- 55 En una realización, una molécula de anticuerpo comprende un diacuerpo y una molécula de cadena sencilla, así como un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo (por ejemplo, Fab, F(ab')₂ y Fv). Por ejemplo, una molécula de anticuerpo puede incluir una secuencia de dominio variable de cadena pesada (H) (abreviada aquí como VH) y una secuencia de dominio variable de cadena ligera (L) (abreviada aquí como VL). En una realización, una molécula de anticuerpo comprende o consiste en una cadena pesada y una cadena ligera (denominada en este documento medio

anticuerpo). En otro ejemplo, una molécula de anticuerpo incluye dos secuencias de dominio variable de cadena pesada (H) y dos secuencias de dominio variable de cadena ligera (L), formando así dos sitios de unión a antígeno, tales como Fab, Fab', F(ab')₂, Fc, Fd, Fd', Fv, anticuerpos de cadena única (scFv por ejemplo), anticuerpos de dominio variable único, diacuerpos (Dab) (bivalentes y biespecíficos) y anticuerpos quiméricos (por ejemplo, humanizados), que pueden producirse mediante la modificación de anticuerpos completos o los sintetizados de novo utilizando tecnologías de ADN recombinante. Estos fragmentos de anticuerpos funcionales conservan la capacidad de unirse selectivamente con su respectivo antígeno o receptor. Los anticuerpos y los fragmentos de anticuerpos pueden ser de cualquier clase de anticuerpos, incluidos, pero no limitados a, IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, y de cualquier subclase (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) de anticuerpos. La preparación de moléculas de anticuerpos puede ser monoclonal o policlonal. Una molécula de anticuerpo también puede ser un anticuerpo humano, humanizado, injertado con CDR o generado in vitro. El anticuerpo puede tener una región constante de cadena pesada seleccionada, por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4. El anticuerpo también puede tener una cadena ligera seleccionada, por ejemplo, kappa o lambda. El término "inmunoglobulina" (Ig) se usa indistintamente con el término "anticuerpo" en el presente documento.

Ejemplos de fragmentos de unión a antígeno de una molécula de anticuerpo incluyen: (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento F(ab')₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo; (v) un fragmento de diacuerpo (dAb), que consiste en un dominio VH; (vi) un dominio variable camélido o camelizado; (vii) una cadena simple Fv (scFv), véase, por ejemplo, Bird et al. (1988) Science 242: 423-426; y Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 85: 5879-5883; (viii) un anticuerpo de dominio único. Estos fragmentos de anticuerpos se obtienen usando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, y los fragmentos se seleccionan para su utilidad de la misma manera que los anticuerpos intactos.

El término "anticuerpo" incluye moléculas intactas así como fragmentos funcionales de los mismos. Se pueden alterar regiones constantes de los anticuerpos, por ejemplo, mutar, para modificar las propiedades del anticuerpo (por ejemplo, para aumentar o disminuir uno o más de: unión al receptor Fc, glucosilación del anticuerpo, el número de residuos de cisteína, función de la célula efectora, o función del complemento).

Los anticuerpos de la presente invención también pueden ser anticuerpos de dominio único. Los anticuerpos de dominio único pueden incluir anticuerpos cuyas regiones determinantes complementarias son parte de un polipéptido de dominio único. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos de cadena pesada, anticuerpos naturalmente desprovistos de cadenas ligeras, anticuerpos de dominio único derivados de anticuerpos convencionales de 4 cadenas, anticuerpos modificados por ingeniería genética y andamios de dominio único distintos de los derivados de anticuerpos. Los anticuerpos de dominio único pueden ser cualquiera de la técnica, o cualquier anticuerpo de dominio único futuro. Los anticuerpos de dominio único pueden derivarse de cualquier especie, incluidos, pero no limitados a, ratones, humanos, camellos, llamas, peces, tiburones, cabras, conejos y bovinos. De Acuerdo con otro aspecto de la divulgación, un anticuerpo de dominio único es un anticuerpo de dominio único de origen natural conocido como anticuerpo de cadena pesada desprovisto de cadenas ligeras. Tales anticuerpos de dominio único se describen en el documento WO 94/04678, por ejemplo. Por razones de claridad, este dominio variable derivado de un anticuerpo de cadena pesada naturalmente desprovisto de cadena ligera se conoce aquí como VHH o nanocuerpo para distinguirlo del VH convencional de inmunoglobulinas de cuatro cadenas. Tal molécula de VHH puede derivarse de anticuerpos generados en especies de Camelidae, por ejemplo, en camello, llama, dromedario, alpaca y guanaco. Otras especies además de Camelidae pueden producir anticuerpos de cadena pesada naturalmente desprovistos de cadena ligera; tales VHH están dentro del alcance de la divulgación.

Las regiones VH y VL pueden subdividirse en regiones de hipervariabilidad, denominadas "regiones determinantes de complementariedad" (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas "regiones marco" (FR o FW). La extensión de la región marco y las CDRs se ha definido con precisión por un número de métodos (véase, Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; y la definición de AbM utilizada por el software de modelado de anticuerpos AbM de Oxford Molecular. Véase, en general, por ejemplo, Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. En: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg).

Los términos "región determinante de complementariedad" y "CDR", como se usan en el presente documento, se refieren a las secuencias de aminoácidos dentro de regiones variables de anticuerpo que confieren especificidad de antígeno y afinidad de unión. En general, hay tres CDRs en cada región variable de la cadena pesada (HCDR1, HCDR2, HCDR3) y tres CDRs en cada región variable de la cadena ligera (LCDR1, LCDR2, LCDR3).

Los límites precisos de la secuencia de aminoácidos de una CDR dada se pueden determinar utilizando cualquiera de un número de esquemas bien conocidos, incluidos los descritos por Kabat "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD ("Kabat" numbering scheme), Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948 (esquema de numeración "Chothia"). Como se usa en el presente documento, las CDRs definidas de acuerdo con el esquema de números "Chothia" también se denominan a veces "bucles hipervariables".

Por ejemplo, bajo Kabat, los residuos de aminoácidos CDR en el dominio variable de la cadena pesada (VH) están numerados 31-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2) y 95-102 (HCDR3); y los residuos de aminoácidos CDR en el dominio variable de la cadena ligera (VL) están numerados 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) y 89-97 (LCDR3). Bajo Chothia, los aminoácidos CDR en el VH están numerados 26-32 (HCDR1), 52-56 (HCDR2) y 95-102 (HCDR3); y los residuos de aminoácidos en VL están numerados 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2) y 91-96 (LCDR3). Al combinar las definiciones de CDR de Kabat y Chothia, las CDRs consisten en residuos de aminoácidos 26-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2) y 95-102 (HCDR3) en VH humano y residuos de aminoácidos 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) y 89-97 (LCDR3) en VL humano.

Generalmente, a menos que se indique específicamente, las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 pueden incluir cualquier combinación de uno o más bucles hipervariables de Kabat CDR y/o Chothia, por ejemplo, descritos en la Tabla 1. En una realización, las siguientes definiciones se usan para las moléculas de anticuerpos anti-LAG-3 descritas en la Tabla 1: HCDR1 de acuerdo con las definiciones combinadas de CDR tanto de Kabat como de Chothia, y HCCDRs 2-3 y LCCDRs 1-3 de acuerdo con la definición de CDR de Kabat. Bajo todas las definiciones, cada VH y VL típicamente incluye tres CDRs y cuatro FRs, dispuestas desde el extremo amino al terminal carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

Como se usa en el presente documento, una "secuencia de dominio variable de inmunoglobulina" se refiere a una secuencia de aminoácidos que puede formar la estructura de un dominio variable de inmunoglobulina. Por ejemplo, la secuencia puede incluir toda o parte de la secuencia de aminoácidos de un dominio variable de origen natural. Por ejemplo, la secuencia puede incluir o no uno, dos o más aminoácidos N o C-terminales, o puede incluir otras alteraciones que sean compatibles con la formación de la estructura de la proteína.

El término "sitio de unión a antígeno" se refiere a la parte de una molécula de anticuerpo que comprende determinantes que forman una interfaz que se une al polipéptido LAG-3, o un epítipo del mismo. Con respecto a las proteínas (o miméticos de proteínas), el sitio de unión al antígeno típicamente incluye uno o más bucles (de al menos cuatro aminoácidos o imitadores de aminoácidos) que forman una interfaz que se une al polipéptido LAG-3. Típicamente, el sitio de unión a antígeno de una molécula de anticuerpo incluye al menos una o dos CDR y/o bucles hipervariables, o más típicamente al menos tres, cuatro, cinco o seis CDRs y/o bucles hipervariables.

Los términos "competencia" o "competencia cruzada" se usan indistintamente en el presente documento para referirse a la capacidad de una molécula de anticuerpo de interferir con la unión de una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 proporcionada en este documento, a un objetivo, por ejemplo, LAG-3 humano. La interferencia con la unión puede ser directa o indirecta (por ejemplo, a través de una modulación alostérica de la molécula de anticuerpo o la diana). El grado en que una molécula de anticuerpo puede interferir con la unión de otra molécula de anticuerpo a la diana y, por lo tanto, si se puede decir que compite, puede determinarse usando un ensayo de unión de competencia, por ejemplo, un ensayo FACS, un ELISA o ensayo BIACORE. En algunas realizaciones, un ensayo de unión de competencia es un ensayo de competencia cuantitativa. En algunas realizaciones, se dice que una primera molécula de anticuerpo anti-LAG-3 compite por unirse a la diana con una segunda molécula de anticuerpo anti-LAG-3 cuando la unión de la primera molécula de anticuerpo a la diana se reduce en un 10% o más por ejemplo, 20% o más, 30% o más, 40% o más, 50% o más, 55% o más, 60% o más, 65% o más, 70% o más, 75% o más, 80% o más, 85% o más, 90% o más, 95% o más, 98% o más, 99% o más en un ensayo de unión de competencia (por ejemplo, un ensayo de competencia descrito aquí).

Como se usa en el presente documento, el término "epítipo" se refiere a las unidades estructurales de un antígeno (por ejemplo, LAG-3 humano) que interactúa específicamente con una molécula de anticuerpo. Tales unidades estructurales, a los que se hace referencia en el presente documento como determinantes epitópicos, típicamente comprenden o son parte de elementos tales como cadenas laterales de aminoácidos o cadenas laterales de azúcar. Un determinante epitópico puede definirse por métodos conocidos en la técnica o divulgados en el presente documento, por ejemplo, por cristalografía o por intercambio de hidrógeno-deuterio. Al menos una o algunas de las unidades estructurales en la molécula de anticuerpos, que interactúan específicamente con un determinante epitópico, se encuentran típicamente en una CDR. Típicamente, un epítipo tiene características estructurales tridimensionales específicas. Típicamente un epítipo tiene características de carga específicas. Algunos epítipos son epítipos lineales, mientras que otros son epítipos conformacionales.

Los términos "anticuerpo monoclonal" o "composición de anticuerpo monoclonal" tal como se usan en el presente documento se refieren a una preparación de moléculas de anticuerpo de composición molecular única. Una composición de anticuerpo monoclonal muestra una especificidad y afinidad de unión única para un epítipo particular. Un anticuerpo monoclonal puede fabricarse mediante tecnología de hibridoma o mediante métodos que no utilizan tecnología de hibridoma (por ejemplo, métodos recombinantes).

Una proteína "efectivamente humana" es una proteína que no evoca una respuesta de anticuerpos neutralizantes, por ejemplo, la respuesta del anticuerpo anti-murino humano (HAMA). HAMA puede ser problemático en un número de circunstancias, por ejemplo, si la molécula de anticuerpo se administra repetidamente, por ejemplo, en el tratamiento de una enfermedad crónica o recurrente. Una respuesta HAMA puede hacer que la administración repetida de anticuerpos sea potencialmente ineficaz debido a un aumento en la eliminación de anticuerpos del suero (véase, por

ejemplo, Saleh et al., *Cancer Immunol. Immunother.*, 32: 180-190 (1990)) y también debido a reacciones alérgicas potenciales (véase, por ejemplo, LoBuglio et al., *Hybridoma*, 5: 5117-5123 (1986)).

La molécula de anticuerpo puede ser un anticuerpo policlonal o monoclonal. En otras realizaciones, el anticuerpo se puede producir de forma recombinante, por ejemplo, producido por presentación en fagos o por métodos combinatorios.

La presentación de fagos y los métodos combinatorios para generar anticuerpos son conocidos en la técnica (como se describe en, por ejemplo, Ladner et al. Patente U.S. No. 5,223,409; Kang et al. Publicación Internacional No. WO 92/18619; Dower et al. Publicación Internacional No. WO 91/17271; Winter et al. Publicación Internacional WO 92/20791; Markland et al. Publicación Internacional No. WO 92/15679; Breitling et al. Publicación Internacional WO 93/01288; McCafferty et al. Publicación Internacional No. WO 92/01047; Garrard et al. Publicación Internacional No. WO 92/09690; Ladner et al. Publicación Internacional No. WO 90/02809; Fuchs et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay et al. (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85; Huse et al. (1989) *Science* 246:1275-1281; Griffiths et al. (1993) *EMBO J* 12:725-734; Hawkins et al. (1992) *J Mol Biol* 226:889-896; Clackson et al. (1991) *Nature* 352:624-628; Gram et al. (1992) *PNAS* 89:3576-3580; Garrard et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137; y Barbas et al. (1991) *PNAS* 88:7978-7982).

En una realización descrita, el anticuerpo es un anticuerpo completamente humano (por ejemplo, un anticuerpo fabricado en un ratón que ha sido genéticamente modificado para producir un anticuerpo a partir de una secuencia de inmunoglobulina humana), o un anticuerpo no humano, por ejemplo, un roedor (ratón o rata), cabra, primate (por ejemplo, mono), anticuerpo de camello. Preferiblemente, el anticuerpo no humano es un roedor (anticuerpo de ratón o rata). Los métodos para producir anticuerpos de roedores son conocidos en la técnica.

Los anticuerpos monoclonales humanos pueden generarse usando ratones transgénicos que llevan los genes de inmunoglobulina humana en lugar del sistema de ratón. Los esplenocitos de estos ratones transgénicos inmunizados con el antígeno de interés se usan para producir hibridomas que secretan mAb humanos con afinidades específicas para epítopos de una proteína humana (véase, por ejemplo, Wood et al. Solicitud internacional WO 91/00906, Kucherlapati et al. publicación PCT WO 91/10741; Lonberg et al. Solicitud internacional WO 92/03918; Kay et al. Solicitud internacional 92/03917; Lonberg, N. et al. 1994 *Nature* 368: 856-859; Green, LL et al. 1994 *Nature Genet.* 7: 13-21; Morrison, SL et al. 1994 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 6851-6855; Bruggeman et al. 1993 *Year Immunol* 7: 33-40; Tuailon et al. 1993 *PNAS* 90 : 3720-3724; Bruggeman et al. 1991 *Eur J Immunol* 21: 1323-1326).

Un anticuerpo puede ser uno en el que la región variable, o una parte de la misma, por ejemplo, las CDRs, se generan en un organismo no humano, por ejemplo, una rata o un ratón. Los anticuerpos quiméricos, injertados con CDR y humanizados están dentro de la divulgación; Los anticuerpos de la invención son humanizados. Los anticuerpos generados en un organismo no humano, por ejemplo, una rata o un ratón, y luego modificados, por ejemplo, en el marco variable o región constante, para disminuir la antigenicidad en un humano están dentro de la invención.

Los anticuerpos quiméricos se pueden producir mediante técnicas de ADN recombinante conocidas en la técnica (véase Robinson et al., Publicación de Patente Internacional PCT/US86/02269; Akira, et al., Solicitud de Patente Europea 184,187; Taniguchi, M., Solicitud de Patente Europea 171,496; Morrison et al., Solicitud de patente europea 173,494; Neuberger et al., Solicitud internacional WO 86/01533; Cabilly et al. Patente U.S. No. 4,816,567; Cabilly et al., Solicitud de patente europea 125.023; Better et al. (1988 *Science* 240 : 1041-1043); Liu et al. (1987) *PNAS* 84: 3439-3443; Liu et al., 1987, *J. Immunol.* 139: 3521-3526; Sun et al. (1987) *PNAS* 84: 214-218; Nishimura et al., 1987, *Canc. Res.* 47: 999-1005; Wood et al. (1985) *Nature* 314: 446-449; y Shaw et al., 1988, *J. Natl Cancer Inst.* 80: 1553-1559).

Un anticuerpo humanizado o injertado con CDR tendrá al menos una o dos, pero generalmente las tres CDRs receptoras (de cadenas de inmunoglobulina pesada o ligera) reemplazadas con una CDR donante. El anticuerpo puede reemplazarse con al menos una porción de una CDR no humana o solo algunas de las CDRs pueden reemplazarse con CDRs no humanas. Solo es necesario reemplazar el número de CDRs requeridas para la unión del anticuerpo humanizado a LAG-3. Preferiblemente, el donante será un anticuerpo de roedor, por ejemplo, un anticuerpo de rata o ratón, y el receptor será un marco humano o un marco de consenso humano. Típicamente, la inmunoglobulina que proporciona las CDRs se denomina "donante" y la inmunoglobulina que proporciona el marco se denomina "aceptor". En una realización, la inmunoglobulina donante es un no humano (por ejemplo, roedor). El marco aceptor es un marco de origen natural (por ejemplo, un humano) o un marco de consenso, o una secuencia de aproximadamente 85% o más, preferiblemente 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma.

Como se usa en el presente documento, el término "secuencia de consenso" se refiere a la secuencia formada a partir de los aminoácidos (o nucleótidos) de aparición más frecuente en una familia de secuencias relacionadas (véase, por ejemplo, Winnaker, *From Genes to Clones* (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Alemania 1987). En una familia de proteínas, cada posición en la secuencia de consenso está ocupada por el aminoácido de aparición con mayor frecuencia en esa posición en la familia. Si dos aminoácidos de aparición con la misma frecuencia, cualquiera de los dos puede incluirse en la secuencia de consenso. Una "región marco" se refiere a la región marco en la secuencia consenso de inmunoglobulina.

Se puede humanizar un anticuerpo mediante métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Morrison, SL, 1985, Science 229: 1202-1207, de Oi et al., 1986, BioTechniques 4: 214, y de Queen et al. US 5,585,089, US 5.693.761 y US 5.693.762).

- 5 Los anticuerpos humanizados o injertados con CDR pueden producirse mediante injerto con CDR o sustitución de CDR, en donde una, dos o todas las CDRs de una cadena de inmunoglobulina pueden reemplazarse. Véase, por ejemplo, la Patente U.S. 5,225,539; Jones et al. 1986 Nature 321: 552-525; Verhoeyan et al. 1988 Science 239: 1534; Beidler et al. 1988 J. Immunol. 141: 4053-4060; Winter US 5,225,539. Winter describe un método de injerto con CDR que puede usarse para preparar los anticuerpos humanizados de la presente invención (solicitud de patente del Reino Unido GB 2188638A, presentada el 26 de marzo de 1987; Winter US 5,225,539).
- 10 También dentro del alcance de la invención están los anticuerpos humanizados en los que se han sustituido, eliminado o agregado aminoácidos específicos. Los criterios para seleccionar aminoácidos del donante se describen en US 5,585,089, por ejemplo, las columnas 12-16 de US 5,585,089, por ejemplo, las columnas 12-16 de US 5,585,089. Otras técnicas para humanizar anticuerpos se describen en Padlan et al. EP 519596 A1, publicado el 23 de diciembre de 1992.
- 15 La molécula de anticuerpo puede ser un anticuerpo de cadena sencilla. Se puede manipular por ingeniería genética un anticuerpo de cadena sencilla (scFV) (véase, por ejemplo, Colcher, D. et al. (1999) Ann NY Acad Sci 880: 263-80; y Reiter, Y. (1996) Clin Cancer Res 2: 245-52). El anticuerpo de cadena sencilla se puede dimerizar o multimerizar para generar anticuerpos multivalentes que tienen especificidades para diferentes epítomos de la misma proteína diana.
- 20 En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo tiene una región constante de cadena pesada seleccionada, por ejemplo, de las regiones constantes de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE; particularmente, seleccionada de, por ejemplo, las regiones constantes de cadena pesada (por ejemplo, humana) de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. En otra realización, la molécula de anticuerpo tiene una región constante de cadena ligera seleccionada, por ejemplo, de las regiones constantes de cadena ligera (por ejemplo, humana) de kappa o lambda.
- 25 La región constante se puede alterar, por ejemplo, mutar, para modificar las propiedades del anticuerpo (por ejemplo, para aumentar o disminuir uno o más de: unión al receptor Fc, glucosilación del anticuerpo, número de residuos de cisteína, función de la célula efectora y/o función del complemento). En una realización, el anticuerpo tiene: función efectora; y puede arreglar el complemento. En otras realizaciones, el anticuerpo no lo hace; reclutar células efectoras; o arreglar el complemento. En otra realización, el anticuerpo tiene capacidad reducida o nula para unirse a un receptor Fc. Por ejemplo, es un isotipo o subtipo, fragmento u otro mutante, que no admite la unión a un receptor Fc, por ejemplo, tiene una región de unión al receptor Fc mutagenizada o eliminada.
- 30

- Los métodos para alterar una región constante de anticuerpo son conocidos en la técnica. Los anticuerpos con función alterada, por ejemplo, afinidad alterada por un ligando efector, tal como FcR en una célula, o el componente C1 del complemento pueden producirse reemplazando al menos un residuo de aminoácidos en la porción constante del anticuerpo con un residuo diferente (véanse, por ejemplo, los documentos EP 388,151 A1, Patente U.S. No. 5,624,821 y Patente U.S. No. 5,648,260). Se podrían describir tipos similares de alteraciones que, si se aplican a la inmunoglobulina murina u otras especies, reducirían o eliminarían estas funciones.
- 35

- Una molécula de anticuerpo puede derivarse o unirse a otra molécula funcional (por ejemplo, otro péptido o proteína). Como se usa en el presente documento, una molécula de anticuerpo "derivada" es una que ha sido modificada. Los métodos de derivación incluyen, pero no se limitan a, la adición de una unidad estructural fluorescente, un radionucleótido, una toxina, una enzima o un ligando de afinidad como la biotina. Por consiguiente, las moléculas de anticuerpo de la invención pretenden incluir formas derivadas y modificadas de otro modo de los anticuerpos descritos en el presente documento, incluidas las moléculas de inmunoadhesión. Por ejemplo, una molécula de anticuerpo se puede unir funcionalmente (mediante acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente u otro) a una o más entidades moleculares, tal como otro anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico o un diacuerpo), un agente detectable, un agente citotóxico, un agente farmacéutico y/o una proteína o péptido que puede mediar la asociación del anticuerpo o la porción de anticuerpo con otra molécula (tal como una región central de estreptavidina o una etiqueta de polihistidina).
- 40
- 45

- Un tipo de molécula de anticuerpo derivado se produce mediante el entrecruzamiento de dos o más anticuerpos (del mismo tipo o de diferentes tipos, por ejemplo, para crear anticuerpos biespecíficos). Los entrecruzadores adecuados incluyen aquellos que son heterobifuncionales, que tienen dos grupos claramente reactivos separados por un espaciador apropiado (por ejemplo, éster de m-maleimidobenzoil-N-hidroxisuccinimida) u homobifuncional (por ejemplo, suberato de disuccinimidilo). Tales enlazadores están disponibles en Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois.
- 50

- Agentes detectables útiles con los que una molécula de anticuerpo de la invención puede derivarse (o marcarse) para incluir compuestos fluorescentes, diversas enzimas, grupos protésicos, materiales luminiscentes, materiales bioluminiscentes, átomos metálicos emisores fluorescentes, por ejemplo, europio (Eu) y otros antánidos y materiales radiactivos (descritos a continuación). Ejemplos de agentes detectables fluorescentes incluyen fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, cloruro de 5dimetilamina-1-naftalenosulfonilo, ficoeritrina y similares. Un
- 55

anticuerpo también puede derivarse con enzimas detectables, tales como fosfatasa alcalina, peroxidasa de rábano picante, β -galactosidasa, acetilcolinesterasa, glucosa oxidasa y similares. Cuando un anticuerpo se deriva con una enzima detectable, se detecta mediante la adición de reactivos adicionales que la enzima usa para producir un producto de reacción detectable. Por ejemplo, cuando está presente el agente detectable peroxidasa de rábano picante, la adición de peróxido de hidrógeno y diaminobencidina conduce a un producto de reacción coloreado, que es detectable. Una molécula de anticuerpo también puede derivarse con un grupo protésico (por ejemplo, estreptavidina/biotina y avidina/biotina). Por ejemplo, un anticuerpo puede derivarse con biotina y detectarse mediante medición indirecta de la unión de avidina o estreptavidina. Ejemplos de materiales fluorescentes adecuados incluyen umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamina, fluoresceína, cloruro de dansilo o ficoeritrina; un ejemplo de un material luminiscente incluye luminol; y ejemplos de materiales bioluminiscentes incluyen luciferasa, luciferina y aequorina.

La molécula de anticuerpo marcada puede usarse, por ejemplo, de forma diagnóstica y/o experimental en un número de contextos, que incluyen (i) aislar un antígeno predeterminado mediante técnicas estándar, tales como cromatografía de afinidad o inmunoprecipitación; (ii) detectar un antígeno predeterminado (por ejemplo, en un lisado celular o sobrenadante celular) para evaluar la abundancia y el patrón de expresión de la proteína; (iii) para controlar los niveles de proteína en el tejido como parte de un procedimiento de prueba clínica, por ejemplo, para determinar la eficacia de un régimen de tratamiento dado.

Las moléculas de un anticuerpo pueden conjugarse con otra entidad molecular, típicamente un marcador o un agente o unidad estructural terapéutica (por ejemplo, citotóxico o citostático). Los isótopos radiactivos pueden usarse en aplicaciones de diagnóstico o terapéuticas. Los isótopos radiactivos que se pueden acoplar a los anticuerpos anti-PSMA incluyen, pero no se limitan a, emisores α , β o γ , o emisores β y γ . Tales isótopos radiactivos incluyen, pero no se limitan a, yodo (^{131}I o ^{121}I), itrio (^{90}Y), lutecio (^{177}Lu), actinio (^{225}Ac), praseodimio, astatina (^{211}At), renio (^{186}Re), bismuto (^{212}Bi o ^{213}Bi), indio (^{111}In), tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), fósforo (^{32}P), rodio (^{188}Rh), azufre (^{35}S), carbono (^{14}C), tritio (^3H), cromo (^{51}Cr), cloro (^{36}Cl), cobalto (^{17}Co o ^{58}Co), hierro (^{59}Fe), selenio (^{75}Se) o galio (^{67}Ga). Los radioisótopos útiles como agentes terapéuticos incluyen itrio (^{90}Y), lutecio (^{177}Lu), actinio (^{225}Ac), praseodimio, astatina (^{211}At), renio (^{186}Re), bismuto (^{212}Bi o ^{213}Bi) y rodio (^{188}Rh). Los radioisótopos útiles como marcadores, por ejemplo, para uso en diagnósticos, incluyen yodo (^{131}I o ^{125}I), indio (^{111}In), tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), fósforo (^{32}P), carbono (^{14}C) y tritio (^3H), o uno o más de los isótopos terapéuticos listados anteriormente.

La divulgación proporciona moléculas de anticuerpos radiomarcados y métodos para marcarlos. En una realización, se describe un método para marcar una molécula de anticuerpo. El método incluye poner en contacto una molécula de anticuerpo, con un agente quelante, para producir de ese modo un anticuerpo conjugado. El anticuerpo conjugado se radiomarca con un radioisótopo, por ejemplo, $^{111}\text{Indio}$, $^{90}\text{Itrio}$ y $^{177}\text{Lutecio}$, para producir así una molécula de anticuerpo marcada.

Como se discutió anteriormente, la molécula de anticuerpo puede conjugarse con un agente terapéutico. Ya se han mencionado los radioisótopos terapéuticamente activos. Ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen taxol, citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, mitomicina, etopósido, tenoposido, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorubicina, daunorubicina, dihidroxi antracina diona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-deshidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, puomicina, maytansinoides, por ejemplo, maytansinol (véase la Patente U.S. No. 5,208,020), CC-1065 (véanse las Patentes de Estados Unidos No. 5,475,092, 5,585,499, 5,846,545) y análogos u homólogos de los mismos. Los agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracilo decarbazina), agentes alquilantes (por ejemplo, mecloretamina, tioepa clorambucilo, CC-1065, melfalan, carmustina (BSNU) y lomustina (CCNU), ciclofosfamida, busulfano, dibromomannitol, estreptozotocina, mitomicina C y cis-diclorodiamina platino (II) (DDP) cisplatino), antraciclina (por ejemplo, Daunorubicina (anteriormente daunomicina) y doxorubicina), antibióticos (por ejemplo dactinomicina (anteriormente actinomicina), bleomicina, mitramicina y antramina (AMC), y agentes antimitóticos (por ejemplo, vincristina, vinblastina, taxol y maytansinoides).

En un aspecto, la divulgación presenta un método para proporcionar una molécula de unión a una diana que se une específicamente a un receptor LAG-3. Por ejemplo, la molécula de unión a la diana es una molécula de anticuerpo. El método incluye: proporcionar una proteína diana que comprende al menos una porción de proteína no humana, siendo la porción homóloga a (al menos 70, 75, 80, 85, 87, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98% idéntica a) una porción correspondiente de una proteína diana humana, pero que difiere en al menos un aminoácido (por ejemplo, al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve aminoácidos); obtener una molécula de anticuerpo que se une específicamente al antígeno; y evaluar la eficacia del agente de unión en la actividad de modulación de la proteína diana. El método puede incluir además administrar el agente de unión (por ejemplo, molécula de anticuerpo) o un derivado (por ejemplo, una molécula de anticuerpo humanizado) a un sujeto humano.

Esta invención proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que codifica la molécula de anticuerpo de la invención, los vectores y las células huésped de la misma. La molécula de ácido nucleico incluye pero no se limita a ARN, ADN genómico y ADNc.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo multiespecífica (por ejemplo, una biespecífica o una triespecífica). Los protocolos para generar moléculas de anticuerpos biespecíficos o

heterodiméricos son conocidos en la técnica; incluyendo, pero no limitados a, por ejemplo, la metodología de "botón en ojal" descrita en, por ejemplo, el documento US 5731168; el emparejamiento de Fc con direccionamiento electrostático como se describe en, por ejemplo, WO 09/089004, WO 06/106905 y WO 2010/129304; formación de heterodímero de dominios manipulados genéticamente por intercambio de cadenas (SEED) como se describe en, por ejemplo, WO 07/110205; Intercambio de brazo Fab como se describe en, por ejemplo, WO 08/119353, WO 2011/131746 y WO 2013/060867; conjugado de anticuerpos dobles, por ejemplo, mediante entrecruzamiento de anticuerpos para generar una estructura biespecífica usando un reactivo heterobifuncional que tiene un grupo reactivo con amina y un grupo reactivo con sulfhidrilo como se describe en, por ejemplo, el documento US 4433059; determinantes de anticuerpos biespecíficos generados por la recombinación de medios anticuerpos (pares de cadenas pesadas o ligeras o Fabs) a partir de diferentes anticuerpos a través del ciclo de reducción y oxidación de enlaces disulfuro entre las dos cadenas pesadas, como se describe en, por ejemplo, en el documento US 4444878; anticuerpos trifuncionales, por ejemplo, tres fragmentos Fab' entrecruzados a través de grupos reactivos con sulfhidrilo, como se describe en, por ejemplo, el documento US5273743; proteínas de unión biosintéticas, por ejemplo, un par de scFv entrecruzados a través de colas C-terminales preferiblemente a través de entrecruzamiento químico con disulfuro o reactivo con amina, como se describe en, por ejemplo, US5534254; anticuerpos bifuncionales, por ejemplo, fragmentos Fab con diferentes especificidades de unión dimerizadas a través de cremalleras de leucina (por ejemplo, c-fos y c-jun) que han reemplazado el dominio constante, como se describe en, por ejemplo, US5582996; receptores mono y oligovalentes biespecíficos y oligospecíficos, por ejemplo, regiones VH-CH1 de dos anticuerpos (dos fragmentos Fab) unidos a través de un espaciador de polipéptidos entre la región CH1 de un anticuerpo y la región VH del otro anticuerpo típicamente con cadenas ligeras asociadas, como se describe, por ejemplo, en el documento US5591828; conjugados biespecíficos de ADN-anticuerpo, por ejemplo, entrecruzamiento de anticuerpos o fragmentos Fab a través de un fragmento de ADN bicatenario, como se describe, por ejemplo, en el documento US5635602; proteínas de fusión biespecíficas, por ejemplo, un co0nstructo de expresión que contiene dos scFv con un enlazador peptídico helicoidal hidrófilo entre ellos y una región constante completa, como se describe, por ejemplo, en el documento US5637481; proteínas de unión multivalentes y multiespecíficas, por ejemplo, dímero de polipéptidos que tienen primer dominio con región de unión de la región variable de la cadena pesada de Ig, y segundo dominio con región de unión de la región variable de la cadena ligera de Ig, generalmente denominados diacuerpos (las estructuras de orden superior también se abarcan creando moléculas biespecíficas, triespecíficas o tetraspecíficas, como se describe en, por ejemplo, US5837242; constructos de minicuerpos con cadenas VL y VH enlazadas además conectadas con espaciadores peptídicos a una región de bisagra de anticuerpos y una región CH3, que se pueden dimerizar para formar moléculas biespecíficas/multivalentes, como se describe en, por ejemplo, US5837821; dominios VH y VL enlazados con un enlazador peptídico corto (por ejemplo, 5 o 10 aminoácidos) o ningún enlace en ninguna orientación, que puede formar dímeros para formar diacuerpos biespecíficos; trímeros y tetrameros, como se describe en por ejemplo, US5844094; cadena de dominios VH (o dominios VL en miembros de la familia) conectados por enlaces peptídicos con grupos entrecruzables en el terminal C asociado además con dominios VL para formar una serie de FV (o scFvs), como se describe en, por ejemplo, US5864019; y los polipéptidos de unión de cadena sencilla con un dominio VH y VL unidos a través de un conector peptídico se combinan en estructuras multivalentes a través de entrecruzamiento no covalente o químico para formar, por ejemplo, estructuras homobivalentes, heterobivalentes, trivalentes y tetravalentes utilizando tanto formato de tipo scFV como diacuerpo, como se describe, por ejemplo, en el documento US5869620. Moléculas multiespecíficas y biespecíficas de ejemplo y métodos de fabricación de las mismas se encuentran, por ejemplo en US5910573, US5932448, US5959083, US5989830, US6005079, US6239259, US6294353, US6333396, US6476198, US6511663, US6670453, US6743896, US6809185, US6833441, US7129330, US7183076, US7521056, US7527787, US7534866, US7612181, US2002004587A1, US2002076406A1, US2002103345A1, US2003207346A1, US2003211078A1, US2004219643A1, US2004220388A1, US2004242847A1, US2005003403A1, US2005004352A1, US2005069552A1, US2005079170A1, US2005100543A1, US2005136049A1, US2005136051A1, US2005163782A1, US2005266425A1, US2006083747A1, US2006120960A1, US2006204493A1, US2006263367A1, US2007004909A1, US2007087381A1, US2007128150A1, US2007141049A1, US2007154901A1, US2007274985A1, US2008050370A1, US2008069820A1, US2008152645A1, US2008171855A1, US2008241884A1, US2008254512A1, US2008260738A1, US2009130106A1, US2009148905A1, US2009155275A1, US2009162359A1, US2009162360A1, US2009175851A1, US2009175867A1, US2009232811A1, US2009234105A1, US2009263392A1, US2009274649A1, EP346087A2, WO0006605A2, WO02072635A2, WO04081051A1, WO06020258A2, WO2007044887A2, WO2007095338A2, WO2007137760A2, WO2008119353A1, WO2009021754A2, WO2009068630A1, WO9103493A1, WO9323537A1, WO9409131A1, WO9412625A2, WO9509917A1, WO9637621A2, WO9964460A1. En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo monoespecífica, biespecífica o multiespecífica) está enlazada covalentemente, por ejemplo, fusionada, a otro asociado, por ejemplo, una proteína, por ejemplo, una, dos o más citocinas, por ejemplo, como una molécula de fusión, por ejemplo, una proteína de fusión. En otras realizaciones, la molécula de fusión comprende una o más proteínas, por ejemplo, una, dos o más citocinas. En una realización, la citocina es una interleucina (IL) seleccionada de uno, dos, tres o más de IL-1, IL-2, IL-12, IL-15 o IL-21. En una realización, una molécula de anticuerpo biespecífico tiene una primera especificidad de unión a un primer objetivo (por ejemplo, a LAG-3), una segunda especificidad de unión a un segundo objetivo (por ejemplo, PD-1, TIM-3 o PD-L1), y está opcionalmente unido a un dominio de interleucina (por ejemplo, IL-12), por ejemplo, IL-12 de longitud completa o una porción del mismo.

Una "proteína de fusión" y un "polipéptido de fusión" se refieren a un polipéptido que tiene al menos dos porciones enlazadas covalentemente, donde cada una de las porciones es un polipéptido que tiene una propiedad diferente. La propiedad puede ser una propiedad biológica, tal como actividad in vitro o in vivo. La propiedad también puede ser

simple propiedad química o física, tal como la unión a una molécula diana, la catálisis de una reacción, etc. Las dos porciones se pueden enlazar directamente mediante un enlace peptídico único o mediante un enlazador peptídico, pero están en un marco de lectura unos con otros.

- 5 Esta invención proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que codifica las moléculas de anticuerpo de la invención, los vectores y las células huésped de los mismos. La molécula de ácido nucleico incluye pero no se limita a ARN, ADN genómico y ADNc.

Moléculas de ejemplo de anticuerpo anti-LAG-3

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende:

- 10 (i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VHCDR1 seleccionada de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 286; 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 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: 12.

- 15 En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de VHCDR1 seleccionada de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 286; una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la SEQ ID NO: 5, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la SEQ ID NO: 3; y

- 20 (ii) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la SEQ ID NO: 15, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la SEQ ID NO: 14 y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la SEQ ID NO: 15.

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 de VHCDR1 de la SEQ ID NO: 286.

- 25 En realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente tienen una región variable de cadena pesada que comprende al menos una región marco (FW) que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 187, 190, 194, 196, 198, 202, 206, 208, 210, 212, 217, 219 o 221, o una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a la misma, o que no tenga más de dos sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos en comparación con la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 187, 190, 194, 196, 198, 202, 206, 208, 210, 212, 217, 219 o 221.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente tienen una región variable de cadena pesada que comprende al menos una región marco que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 187, 190, 194, 196, 198, 202, 206, 208, 210, 212, 217, 219 o 221.

- 35 En aún otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas tienen una región variable de cadena pesada que comprende al menos dos, tres o cuatro regiones marco que comprenden las secuencias de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 187, 190, 194, 196, 198, 202, 206, 208, 210, 212, 217, 219 o 221.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una secuencia de aminoácidos VHFW1 de la SEQ ID NO: 187, 190, 194 o 196, una secuencia de aminoácidos VHFW2 de la SEQ ID NO: 198, 202, 206 o 208, y un VHFW3 secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 210, 212, 217 o 219, y, opcionalmente, que comprende además una secuencia de aminoácidos VHFW4 de la SEQ ID NO: 221.

- 40 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas tienen una región variable de cadena ligera que comprende al menos una región marco que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 226, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 244, 246, 248, 252, 255, 259, 261, 265, 267, 269 o 271, o una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a la misma, o que no tenga más de dos sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos en comparación con la secuencia de aminoácidos de cualquiera de 226, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 244, 246, 248, 252, 255, 259, 261, 265, 267, 269 o 271.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas tienen una región variable de cadena ligera que comprende al menos una región marco que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 226, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 244, 246, 248, 252, 255, 259, 261, 265, 267, 269 o 271.

- 50 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas tienen una región variable de cadena ligera que comprende al menos dos, tres o cuatro regiones marco que comprenden las secuencias de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 226, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 244, 246, 248, 252, 255, 259, 261, 265, 267, 269 o 271.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una secuencia de aminoácidos VLFW1 de la SEQ ID NO: 226, 230, 232, 234, 236 o 2385, una secuencia de aminoácidos VLFW2 de la SEQ ID NO: 240, 244, 246 o 248 y una secuencia de aminoácidos VLFW3 de la SEQ ID NO: 252, 255, 259, 261, 265, 267 o 269 y, opcionalmente, que comprende además una secuencia de aminoácidos VLFW4 de la SEQ ID NO: 271.

- 5 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 85% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NOs: 8, 28, 64, 68, 72, 76, 80, 100, 104, o 108.

- 10 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8, 28, 64, 68, 72, 76, 80, 100, 104, o 108.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 85% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NOs: 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 84, 88, 92, o 96.

- 15 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 84, 88, 92, o 96.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8.

- 20 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30.

- 25 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena pesada 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: 66.

- 30 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena pesada 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: 70.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72.

- 35 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 74.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 76.

- 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: 78.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena pesada 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: 82.

- 45 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 100.

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 o SEQ ID NO: 113.

- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66 o SEQ ID NO: 106; y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42.
- 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: 66 o SEQ ID NO: 106; y una 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 pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66 o SEQ ID NO: 106; y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62.
- 10 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70 o SEQ ID NO: 110; y una cadena ligera 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: 74 o SEQ ID NO: 18; y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42.
- 15 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 74 o SEQ ID NO: 18; y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62.
- 20 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 78 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 82 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 86.
- 25 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 102; y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 94.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66 o SEQ ID NO: 106; y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98.
- 30 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 113 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 113 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38.
- 35 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 122 y una cadena ligera 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: 122 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58.
- 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: 134 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38.
- 45 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se seleccionan de un Fab, F(ab')₂, Fv o un fragmento de Fv de cadena única (scFv).
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una región constante de cadena pesada seleccionada de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.
- 50 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una región constante de cadena ligera seleccionada de las regiones constantes de cadena ligera de 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: 275 o 277 y una región constante de la cadena ligera kappa.

- 5 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una región constante de 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: 275 o 277 y una región constante de 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: 279 y una región constante de la cadena ligera kappa.

- 10 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, y la mutación Prolina a Alanina en la posición 329 de acuerdo con la numeración EU o la posición 212 de la SEQ ID NO: 280 y una región constante de cadena ligera kappa.

- 15 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente comprenden una región constante de 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 y mutación de Leucina a Alanina en la posición 235 de acuerdo con la numeración EU o la posición 118 de la SEQ ID NO: 281 y una región constante de cadena ligera kappa.

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente son capaces de unirse al LAG-3 humano con una constante de disociación (K_D) de menos de aproximadamente 0.2 nM.

- 20 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a LAG-3 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, aproximadamente 0.05 nM a 0.15 nM, por ejemplo, aproximadamente 0.11 nM, por ejemplo, medido por un método Biacore.

- 25 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen al LAG-3 de 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, aproximadamente 0.05 nM a 0.15 nM, por ejemplo, según lo medido por un método Biacore.

- 30 En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen tanto a LAG-3 humano como a LAG-3 de cinomolgo con K_D similar, por ejemplo, en el rango nM, por ejemplo, medido por un método Biacore. En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a una proteína de fusión LAG-3-Ig humana con una K_D de menos de aproximadamente 0.5 nM, 0.2 nM, 0.1 nM, 0.05 nM, 0.025 nM, o 0.01 nM, por ejemplo, medido por ELISA

En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a células CHO que expresan LAG-3 humano (por ejemplo, células CHO transfectadas con LAG-3 humano) con una K_D de menos de aproximadamente 4 nM, 2.5 nM, 2 nM, 1.5 nM, 1 nM, 0.75 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM, 0.1 nM o 0.05 nM, por ejemplo, aproximadamente 2.3, 1.92 nM o aproximadamente 0.2 nM, por ejemplo, medido por análisis FACS.

- 35 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a células T humanas con una K_D de menos de aproximadamente 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM, 0.1 nM, or 0.05 nM, por ejemplo, about 0.26 nM, por ejemplo, medido por Análisis FACS.

- 40 En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a células que expresan LAG-3 (por ejemplo, células 300.19 que expresan LAG-3 humano) con una K_D de menos de aproximadamente 20 nM, 15 nM, 10 nM, 5 nM, 2 nM, o 1 nM, por ejemplo, aproximadamente 13.6 nM, por ejemplo, medido por análisis FACS.

En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a células que expresan LAG-3 de rhesus (por ejemplo, células transfectadas con LAG-3 de rhesus) con una K_D de menos de aproximadamente 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 6 nM, 5 nM, 2 nM o 1 nM, por ejemplo, aproximadamente 8.03 nM, por ejemplo, medido por análisis FACS.

- 45 En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente no tienen reacción cruzada con el LAG-3 de ratón. En algunas realizaciones, los anticuerpos mencionados anteriormente no son reactivos cruzados con LAG-3 de rata. En otras realizaciones, los anticuerpos mencionados anteriormente son reactivos cruzados con LAG-3 de rhesus. En algunas realizaciones, los anticuerpos mencionados anteriormente son reactivos cruzados con LAG-3 de rata. Por ejemplo, la reactividad cruzada se puede medir mediante un método Biacore o un ensayo de unión usando células que expresan LAG-3 (por ejemplo, células 300.19 que expresan LAG-3 humano).
- 50

En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a un dominio extracelular similar a Ig de LAG-3 (por ejemplo, LAG-3 humano), por ejemplo, cualquiera de Dominio 1 (D1), Dominio 2 (D2), Dominio 3 (D3), o Dominio 4 (D4). En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente unen uno o más residuos de aminoácidos en D1. En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas

- anteriormente no se unen al bucle extra de D1 o un fragmento del mismo (por ejemplo, medido por un método Biacore o un método FACS). En algunas realizaciones, los anticuerpos mencionados anteriormente no se unen a D2. En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen tanto a D1 como a D2. En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente unen uno o más residuos de aminoácidos en D1 y/o D2 que se unen a una molécula de MHC de clase II. En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente son capaces de reducir la unión de LAG-3 a una molécula de clase II de histocompatibilidad principal (MHC), o una célula que expresa una molécula de clase II de MHC. En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente reducen (por ejemplo, bloquean) la unión de LAG-3-Ig a una molécula de MHC de clase II, por ejemplo, en células Raji o células Daudi, con una IC₅₀ de menos de aproximadamente 10 nM, 8 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM o 0.5 nM, por ejemplo, entre aproximadamente 8 nM y aproximadamente 10 nM o entre aproximadamente 2 nM y aproximadamente 3 nM, por ejemplo, aproximadamente 5.5 nM o aproximadamente 2.3 nM.
- En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente son capaces de potenciar una respuesta de células T específica de antígeno.
- En realizaciones, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo monoespecífica o una molécula de anticuerpo biespecífica. En realizaciones, la molécula de anticuerpo tiene una primera especificidad de unión para LAG-3 y una segunda especificidad de unión para PD-1, TIM-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 y/o CEACAM-5), PD-L1 o PD-L2. En las realizaciones, la molécula de anticuerpo comprende un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo, por ejemplo, medio anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un medio anticuerpo.
- En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo antes mencionadas aumentan la expresión de IL-2 a partir de células activadas por enterotoxina B estafilocócica (SEB) (por ejemplo, a 25 µg/ml) en al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5 veces, por ejemplo, aproximadamente 2 a 3 veces, en comparación con la expresión de IL-2 cuando se usa un control de isotipo (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, medido en un ensayo de activación de células T SEB o un ensayo ex vivo de sangre entera humana.
- En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente aumentan la expresión de IFN-γ a partir de células T estimuladas por anti-CD3 (por ejemplo, a 0.1 µg/ml) en al menos aproximadamente 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 veces, por ejemplo, aproximadamente 0.9 a 5.1 veces, por ejemplo, aproximadamente 3 veces, en comparación con la expresión de IFN-γ cuando se usa un control de isotipo (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, medido en un ensayo de actividad de IFN-γ.
- En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente aumentan la expresión de IFN-γ a partir de células T activadas por SEB (por ejemplo, a 3 pg/ml) en al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5 veces, por ejemplo, aproximadamente 1.2 a 2 veces, por ejemplo, aproximadamente 1.6 veces, en comparación con la expresión de IFN-γ cuando se usa un control de isotipo (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, medido en un ensayo de actividad de IFN-γ.
- En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente no aumentan la expresión de IL-2 o IFN-γ sin la activación del receptor de células T (por ejemplo, en ausencia de SEB).
- En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente aumentan la expresión de IFN-γ a partir de las células T activadas con un péptido CMV en al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5 veces, por ejemplo, aproximadamente 1.1 a 1.7 veces, por ejemplo, aproximadamente 1.4 veces, en comparación con la expresión de IFN-γ cuando se usa un control de isotipo (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, medido en un ensayo de actividad de IFN-γ. En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente aumentan la proliferación de células T CD8⁺ activadas con un péptido CMV en al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 veces, por ejemplo, aproximadamente 1.5 veces, en comparación con la proliferación de células T CD8⁺ cuando se usa un control de isotipo (por ejemplo, IgG4), por ejemplo, medido por el porcentaje de células T CD8⁺ que pasaron por al menos n (por ejemplo, n = 2 o 4) divisiones celulares.
- En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente tienen una C_{máx} entre aproximadamente 50 µg/ml y aproximadamente 400 µg/ml, entre aproximadamente 100 µg/ml y aproximadamente 350 µg/ml, entre aproximadamente 150 µg/ml y aproximadamente 300 µg/ml, o entre aproximadamente 200 µg/ml y aproximadamente 250 µg/ml, por ejemplo, aproximadamente 166 µg/ml, por ejemplo, según se mide en un animal.
- En ciertas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas tienen un T_{1/2} entre aproximadamente 50 horas y aproximadamente 400 horas, entre aproximadamente 100 horas y aproximadamente 350 horas, entre aproximadamente 150 horas y aproximadamente 300 horas, o entre aproximadamente 200 horas y aproximadamente 250 horas, por ejemplo, aproximadamente 231.9 horas, por ejemplo, según se mide en un animal.
- En algunas realizaciones, las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente se unen a LAG-3 con una K_d más lenta que 5×10⁻⁴, 1×10⁻⁴, 5×10⁻⁵, o 1×10⁻⁵ s⁻¹, por ejemplo, aproximadamente 7×10⁻⁵ s⁻¹, por ejemplo, medido por un método Biacore. En algunas realizaciones, los anticuerpos antes mencionados se unen a LAG-3 con una K_a más rápida que 1×10⁴, 5×10⁴, 1×10⁵, 5×10⁵, o 1×10⁶ M⁻¹s⁻¹, por ejemplo, aproximadamente 6.41×10⁵ M⁻¹s⁻¹, por ejemplo, según se mide por un método Biacore.

En otro aspecto, la invención proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que codifica cualquiera de las moléculas de anticuerpo de la invención, vectores y células huésped de las mismas.

En una realización, el ácido nucleico aislado codifica la región variable de la cadena pesada del anticuerpo o la región variable de la cadena ligera, o ambas, de cualquiera de las moléculas de anticuerpo mencionadas anteriormente.

- 5 En una realización, el ácido nucleico aislado codifica las CDRs de cadena pesada 1-3, en donde dicho ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 140-144, 151-155, 162-166, 173-177, 184-186, o 287.

En otra realización, el ácido nucleico aislado codifica las CDRs de cadena ligera 1-3, en donde dicho ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 145-150, 156-161, 167-172 o 178-183.

- 10 En otras realizaciones, el ácido nucleico mencionado anteriormente comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable de cadena pesada, en donde dicha secuencia de nucleótidos es al menos 85% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NO: 9, 29, 65, 69, 73, 77, 81, 101, 105, 109, 112, 121, 124, 125, 132 o 133.

En otras realizaciones, el ácido nucleico mencionado anteriormente comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable de cadena pesada, en el que dicha secuencia de nucleótidos comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 9, 29, 65, 69, 73, 77, 81, 101, 105, 109, 112, 121, 124, 125, 132 o 133.

- 15 En otras realizaciones, el ácido nucleico mencionado anteriormente comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena pesada, en la que dicha secuencia de nucleótidos es al menos 85% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NO: 19, 31, 67, 71, 75, 79, 83, 103, 107, 111, 114, 123, 126, 127, 135 o 136.

- 20 En otras realizaciones, el ácido nucleico mencionado anteriormente comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena pesada, en donde dicha secuencia de nucleótidos comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 19, 31, 67, 71, 75, 79, 83, 103, 107, 111, 114, 123, 126, 127, 135 o 136.

En otras realizaciones, el ácido nucleico mencionado anteriormente comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable de cadena ligera, en el que dicha secuencia de nucleótidos es al menos 85% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NO: 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 85, 89, 93, 97, 115, 118, 128, 129 o 137.

- 25 En otras realizaciones, el ácido nucleico mencionado anteriormente comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio variable de cadena ligera, en el que dicha secuencia de nucleótidos comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 85, 89, 93, 97, 115, 118, 128, 129 o 137.

En otras realizaciones, el ácido nucleico mencionado anteriormente comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena ligera, en donde dicha secuencia de nucleótidos es al menos 85% idéntica a cualquiera de las SEQ ID NO: 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 63, 87, 91, 95, 99, 117, 120, 130, 131, 138 o 139.

- 30 En otras realizaciones, el ácido nucleico mencionado anteriormente comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena ligera, en donde dicha secuencia de nucleótidos comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 63, 87, 91, 95, 99, 117, 120, 130, 131, 138 o 139.

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

- 35 También se proporciona un método para producir una molécula de anticuerpo o fragmento de la misma, que comprende cultivar la célula huésped como se describe en este documento bajo condiciones adecuadas para la expresión génica.

Composiciones y kits farmacéuticos

- 40 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticamente aceptables, que incluyen una molécula de anticuerpo de la invención, formulada junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y similares que son fisiológicamente compatibles. El portador puede ser adecuado para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, rectal, espinal o epidérmica (por ejemplo, por inyección o infusión).

- 45 Las composiciones de esta invención pueden estar en una variedad de formas. Estas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, tales como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables y por infusión), dispersiones o suspensiones, liposomas y supositorios. La forma preferida depende del modo de administración previsto y la aplicación terapéutica. Las composiciones preferidas típicas están en forma de soluciones inyectables o por infusión. El modo preferido de administración es parenteral (por ejemplo, intravenoso, subcutáneo, intraperitoneal, intramuscular). En una realización preferida, el anticuerpo se administra por infusión o inyección intravenosa. En otra realización preferida, el anticuerpo se administra por inyección intramuscular o subcutánea.
- 50

Las expresiones "administración parenteral" y "administrado parenteralmente", como se usa en el presente documento, significa modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, usualmente mediante inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal.

Las composiciones terapéuticas típicamente deberían ser estériles y estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición puede formularse como una solución, microemulsión, dispersión, liposoma u otra estructura ordenada adecuada para una alta concentración de anticuerpos. Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto activo (es decir, anticuerpo o porción de anticuerpo) en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son el secado al vacío y el secado por congelación que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente filtrada estéril del mismo. La fluidez adecuada de una solución se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina.

Las moléculas de anticuerpos pueden administrarse mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica, aunque para muchas aplicaciones terapéuticas, la ruta/modo de administración preferido es la inyección o infusión intravenosa. En una realización, la molécula de anticuerpo se administra por infusión intravenosa a una tasa de más de 20 mg/min, por ejemplo, 20-40 mg/min, y preferiblemente mayor o igual a 40 mg/min para alcanzar una dosis de aproximadamente 35 a 440 mg/m², preferiblemente de aproximadamente 70 a 310 mg/m², y más preferiblemente, de aproximadamente 110 a 130 mg/m². En otra realización, la molécula de anticuerpo se administra por infusión intravenosa a una tasa de menos de 10 mg/min; preferiblemente menos de o igual a 5 mg/min para alcanzar una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg/m², preferiblemente aproximadamente 5 a 50 mg/m², aproximadamente 7 a 25 mg/m² y más preferiblemente, aproximadamente 10 mg/m². Como apreciará el experto en la técnica, la ruta y/o el modo de administración variarán dependiendo de los resultados deseados. En ciertas realizaciones, el compuesto activo puede prepararse con un vehículo que protegerá el compuesto contra la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes, parches transdérmicos y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como acetato de etileno y vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Muchos métodos para la preparación de tales formulaciones están patentados o son generalmente conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1978.

En ciertas realizaciones, una molécula de anticuerpo puede administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. El compuesto (y otros ingredientes, si se desea) también pueden incluirse en una cápsula de gelatina de cubierta dura o blanda, comprimirse en tabletas o incorporarse directamente a la dieta del sujeto. Para la administración terapéutica oral, los compuestos pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, trocillos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Para administrar un compuesto de la invención por otro medio que no sea la administración parenteral, puede ser necesario recubrir el compuesto con, o coadministrar el compuesto con, un material para evitar su inactivación. Las composiciones terapéuticas también se pueden administrar con dispositivos médicos conocidos en la técnica.

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

Un rango no limitativo de ejemplo para una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de una molécula de anticuerpo es 0.1-30 mg/kg, más preferiblemente 1-25 mg/kg. Una persona con experiencia en la técnica puede determinar las dosis y los regímenes terapéuticos de la molécula de anticuerpo anti-LAG-3. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra mediante inyección (por ejemplo, por vía subcutánea o intravenosa) a una dosis de aproximadamente 1 a 40 mg/kg, por ejemplo, 1 a 30 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 5 a 25 mg/kg, aproximadamente 10 a 20 mg/kg, aproximadamente 1 a 5 mg/kg, 1 a 10 mg/kg, 5 a 15 mg/kg, 10 a 20 mg/kg, 15 a 25 mg/kg, o aproximadamente 3 mg/kg. El horario de dosificación puede variar, por ejemplo, una vez a la semana a una vez cada 2, 3 o 4 semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra a

una dosis de aproximadamente 10 a 20 mg/kg cada dos semanas. La molécula de anticuerpo puede administrarse por infusión intravenosa a una tasa de más de 20 mg/min, por ejemplo, 20-40 mg/min, y preferiblemente mayor o igual a 40 mg/min para alcanzar una dosis de aproximadamente 35 a 440 mg./m², preferiblemente de aproximadamente 70 a 310 mg/m², y más preferiblemente, de aproximadamente 110 a 130 mg/m². En realizaciones, la tasa de infusión de aproximadamente 110 a 130 mg/m² alcanza un nivel de aproximadamente 3 mg/kg. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra (por ejemplo, por vía intravenosa) a una dosis de aproximadamente 3 a 800 mg, por ejemplo, aproximadamente 3, 20, 80, 240 u 800 mg. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra sola a una dosis de aproximadamente 20 a 800 mg, por ejemplo, aproximadamente 3, 20, 80, 240 u 800 mg. En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra a una dosis de aproximadamente 3 a 240 mg, por ejemplo, aproximadamente 3, 20, 80 o 240 mg, en combinación con un segundo agente o modalidad terapéutica, por ejemplo, un segundo agente o modalidad terapéutica descrita aquí. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra cada 2 semanas (por ejemplo, durante las semanas 1, 3, 5, 7) durante cada ciclo de 8 semanas, por ejemplo, hasta 96 semanas.

La molécula de anticuerpo puede administrarse por infusión intravenosa a una tasa de más de 20 mg/min, por ejemplo, 20-40 mg/min, y preferiblemente mayor o igual a 40 mg/min para alcanzar una dosis de aproximadamente 35 a 440 mg./m², preferiblemente de aproximadamente 70 a 310 mg/m², y más preferiblemente, de aproximadamente 110 a 130 mg/m². En realizaciones, la tasa de infusión de aproximadamente 110 a 130 mg/m² alcanza un nivel de aproximadamente 3 mg/kg. En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo se administra por infusión intravenosa a una tasa de menos de 10 mg/min, por ejemplo, menor o igual a 5 mg/min para alcanzar una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg/m², por ejemplo, aproximadamente 5 a 50 mg/m², aproximadamente 7 a 25 mg/m², y más preferiblemente, aproximadamente 10 mg/m². En algunas realizaciones, el anticuerpo se infunde durante un período de aproximadamente 30 minutos.

Cabe señalar que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la gravedad de la afección que se va a aliviar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los rangos de dosificación establecidos en este documento son de ejemplo solamente y no están destinados a limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir una "cantidad terapéuticamente efectiva" o una "cantidad profilácticamente efectiva" de un anticuerpo o porción de anticuerpo de la invención. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, a las dosificaciones y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo modificado o fragmento de anticuerpo puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del anticuerpo o la porción de anticuerpo para provocar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente efectiva es también aquella en la que los efectos terapéuticamente beneficiosos compensan los efectos tóxicos o perjudiciales del anticuerpo modificado o fragmento de anticuerpo. Una "dosificación terapéuticamente efectiva" inhibe preferiblemente un parámetro medible, por ejemplo, la tasa de crecimiento tumoral en al menos aproximadamente 20%, más preferiblemente en al menos aproximadamente 40%, incluso más preferiblemente en al menos aproximadamente 60%, y aún más preferiblemente en al menos alrededor del 80% en relación con sujetos no tratados. La capacidad de un compuesto para inhibir un parámetro medible, por ejemplo, cáncer, puede evaluarse en un sistema de modelo animal que predice la eficacia en tumores humanos. Alternativamente, esta propiedad de una composición puede evaluarse examinando la capacidad del compuesto para inhibir, tal inhibición in vitro mediante ensayos conocidos por el experto en la técnica.

Una "cantidad profilácticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, a dosificaciones y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado. Típicamente, dado que se usa una dosis profiláctica en sujetos antes o en una etapa más temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente efectiva será menor que la cantidad terapéuticamente efectiva.

También se divulga un kit que comprende una molécula de anticuerpo descrita aquí. El kit puede incluir uno o más elementos que incluyen: instrucciones de uso; otros reactivos, por ejemplo, un marcador, un agente terapéutico o un agente útil para quelar, o de otro modo acoplar, un anticuerpo a un marcador o agente terapéutico, o una composición radioprotectora; dispositivos u otros materiales para preparar el anticuerpo para administración; portadores farmacéuticamente aceptables; y dispositivos u otros materiales para la administración a un sujeto.

Usos de las moléculas de anticuerpos anti-LAG-3

Las moléculas de anticuerpos anti-LAG-3 descritas en el presente documento tienen diagnósticos in vitro e in vivo, así como utilidades terapéuticas y profilácticas. Por ejemplo, estas moléculas pueden administrarse a células en cultivo, in vitro o ex vivo, o a un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano, por ejemplo, in vivo, para mejorar la inmunidad. En una realización, las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 potencian una respuesta inmune en un sujeto, por ejemplo, mediante el bloqueo de LAG-3 (por ejemplo, mediante el bloqueo de la unión de LAG-3 a una molécula de MHC u otros ligandos).

Por consiguiente, en un aspecto, la divulgación proporciona un método para modificar una respuesta inmune en un sujeto que comprende administrar al sujeto la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, de tal manera que se modifica la respuesta inmune en el sujeto. En una realización, la respuesta inmune es potenciada, estimulada o sobreexpresada. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 restaura, mejora o estimula una respuesta de células T específica del antígeno, por ejemplo, interleucina-2 (IL-2) o interferón-gamma (IFN- γ), producción en una respuesta de células T específicas del antígeno, en el sujeto. En algunas realizaciones, la respuesta inmune es una respuesta antitumoral. Los métodos y composiciones descritos en este documento son adecuados para tratar pacientes humanos que tienen un trastorno que puede tratarse aumentando la respuesta inmune mediada por células T. Por ejemplo, las moléculas de anticuerpos anti-LAG-3, solas o en combinación, se pueden administrar a un sujeto para tratar, prevenir y/o diagnosticar una variedad de trastornos, tales como cánceres (melanoma o cánceres hepáticos), o un trastorno infeccioso.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" pretende incluir animales humanos y no humanos. En una realización, el sujeto es un sujeto humano, por ejemplo, un paciente humano que tiene un trastorno o afección caracterizada por un funcionamiento anormal de LAG-3. El término "animales no humanos" de la invención incluye mamíferos y no mamíferos, tales como primates no humanos. En una realización, el sujeto es un humano. En una realización, el sujeto es un paciente humano que necesita potenciación de una respuesta inmune. En una realización, el sujeto tiene, o está en riesgo de tener, un trastorno descrito aquí, por ejemplo, un cáncer o un trastorno infeccioso como se describe aquí. En ciertas realizaciones, el sujeto está o está en riesgo de estar inmunocomprometido. Por ejemplo, el sujeto está siendo sometido o ha sido sometido a un tratamiento quimioterapéutico y/o radioterapia. Alternativamente, o en combinación, el sujeto está o está en riesgo de estar inmunocomprometido como resultado de una infección. Por ejemplo, los métodos y composiciones descritos en este documento pueden potenciar una serie de actividades inmunes. En una realización, el sujeto ha aumentado el número o la actividad de los linfocitos T infiltrantes de tumores (TILs). En otra realización, el sujeto ha aumentado la expresión o actividad de interferón-gamma (IFN- γ). En aún otra realización, el sujeto ha disminuido la expresión o actividad de PD-L1. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, cualquiera (por ejemplo, uno, dos, tres o todos) de TIL, IFN- γ , CD8 o PD-L1, se puede usar como biomarcadores para las inmunoterapias anti-LAG-3 descritas en este documento.

Usos terapéuticos

Cáncer

El bloqueo de LAG-3 por anticuerpos puede mejorar la respuesta inmune a las células cancerosas en un sujeto. Similar a CD4, LAG-3 interactúa con moléculas de MHC de clase II pero, a diferencia de CD4, LAG-3 no interactúa con la proteína gp120 del virus de inmunodeficiencia humana (Baixeras et al. (1992) J. Exp. Med. 176: 327-337) Los estudios han demostrado la unión directa y específica de LAG-3 a MHC de clase II en la superficie celular (Huard et al. (1996) Eur. J. Immunol. 26: 1180-1186). La interacción LAG-3/MHC de clase II juega un papel en la subregulación de la estimulación dependiente de antígeno de los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺. La adición de anticuerpos anti-LAG-3 puede dar como resultado una mayor proliferación de células T, una mayor expresión de antígenos de activación tal como CD25 y mayores concentraciones de citocinas tales como interferón-gamma e interleucina-4 (Huard et al. (1994) Eur. J. Immunol. 24: 3216-3221). La región intracitoplasmática de LAG-3 también puede interactuar con LAP, una molécula de transducción de señales implicada en la subregulación de la vía de activación de CD3/TCR (Iouzalet et al. (2001) Eur. J. Immunol. 31: 2885-2891). Además, LAG-3 contribuye a la actividad supresora de las células T reguladoras CD4⁺ CD25⁺ (T_{reg}). Las células T_{reg} expresan LAG-3 tras la activación y los anticuerpos contra LAG-3 inhiben la supresión por las células T_{reg} inducidas (Huang, C. et al. (2004) Immunity 21: 503-513). LAG-3 también puede regular negativamente la homeostasis de las células T mediante las células T reguladoras tanto en mecanismos independientes como dependientes de células T (Workman, C. J. y Vignali, D. A. (2005) J. Immunol. 174: 688-695). Por lo tanto, la inhibición de LAG-3 puede dar como resultado aumentar la respuesta inmune.

Por consiguiente, en un aspecto de la divulgación, se proporciona un método para tratar (por ejemplo, reducir o inhibir) un cáncer o tumor en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 descrita en el presente documento, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola o en combinación, por ejemplo, con uno o más agentes o procedimientos. En una realización, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 puede usarse sola para inhibir el crecimiento de tumores cancerosos. Alternativamente, un anticuerpo anti-LAG-3 puede usarse en combinación con uno o más de: un tratamiento estándar de atención (por ejemplo, para cánceres o trastornos infecciosos), otro anticuerpo, un inmunomodulador (por ejemplo, un activador de una molécula coestimuladora o un inhibidor de una molécula inhibidora); una vacuna, por ejemplo, una vacuna terapéutica contra el cáncer; u otras formas de inmunoterapia celular, como se describe a continuación. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un modulador de una molécula coestimuladora (por ejemplo, un agonista de una molécula coestimuladora) o un modulador de una molécula inhibidora (por ejemplo, un inhibidor de un inhibidor del punto regulador inmune), por ejemplo, como se describe en el presente documento.

En una realización, los métodos son adecuados para el tratamiento del cáncer in vivo. Para lograr una mejora de la inmunidad específica de antígeno, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se puede administrar junto con un antígeno de interés. Cuando los anticuerpos contra LAG-3 se administran en combinación con uno o más agentes, la combinación se puede administrar en cualquier orden o simultáneamente.

Tipos de cáncer métodos teranósticos

En ciertas realizaciones de la divulgación, se proporciona un método para tratar a un sujeto, por ejemplo, reducir o mejorar, una afección o trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, un cáncer), por ejemplo, un tumor sólido, un cáncer hematológico, un tumor de tejidos blandos o una lesión metastásica, en un sujeto. El método incluye administrar al sujeto una o más moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 descritas en este documento, solas o en combinación con otros agentes o modalidades terapéuticas.

Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" pretende incluir todos los tipos de crecimientos cancerosos o procesos oncogénicos, tejidos metastásicos o células, tejidos u órganos transformados de forma maligna, independientemente del tipo histopatológico o etapa de invasividad. Ejemplos de trastornos cancerosos incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos, cánceres hematológicos, tumores de tejidos blandos y lesiones metastásicas. Ejemplos de tumores sólidos incluyen tumores malignos, por ejemplo, sarcomas y carcinomas (incluidos adenocarcinomas y carcinomas de células escamosas), de los diversos sistemas de órganos, tales como los que afectan el hígado, pulmón, mama, linfoides, gastrointestinal (por ejemplo, colon), tracto genitourinario (por ejemplo, células renales, uroteliales), próstata y faringe. Los adenocarcinomas incluyen tumores malignos como la mayoría de los cánceres de colon, cáncer rectal, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, carcinoma de células no pequeñas de pulmón, cáncer de intestino delgado y cáncer de esófago. Los carcinomas de células escamosas incluyen tumores malignos tales como los que afectan el pulmón, el esófago, la piel, la región de la cabeza y el cuello, la cavidad oral, el ano y el cuello uterino. Las lesiones metastásicas de los cánceres mencionados también pueden tratarse o prevenirse usando las composiciones de la invención.

Los cánceres de ejemplo cuyo crecimiento puede inhibirse usando las moléculas de anticuerpos descritas en el presente documento incluyen cánceres que típicamente responden a la inmunoterapia. Ejemplos no limitantes de cánceres preferidos para el tratamiento incluyen melanoma (por ejemplo, un melanoma en estadio avanzado (por ejemplo, estadio II-IV) o un melanoma positivo para HLA-A2), cáncer de páncreas (por ejemplo, cáncer de páncreas avanzado), tumores sólidos, cáncer de mama (por ejemplo, carcinoma de mama metastásico, un cáncer de mama que no expresa uno, dos o todos los receptores de estrógeno, receptor de progesterona o Her2/neu, por ejemplo, un cáncer de mama triple negativo) y carcinoma de células renales (por ejemplo, avanzado (por ejemplo, estadio IV) o carcinoma metastásico de células renales (MRCC). Además, las neoplasias malignas recurrentes o refractarias pueden tratarse usando las moléculas de anticuerpo descritas en este documento.

Ejemplos de otros cánceres que pueden tratarse incluyen, por ejemplo, un tumor sólido, por ejemplo, cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata refractario a hormonas), cáncer de colon, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de hueso, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello (por ejemplo, carcinoma de células escamosas HVP+), melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer uterino, carcinoma de tubos de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma cervical, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, cáncer de células de Merkel, tumores sólidos de la infancia, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (CNS), angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide o cáncer de células escamosas o una neoplasia hematológica, por ejemplo, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, leucemias crónicas o agudas, incluida la leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica recurrente o refractaria), tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (CNS), linfoma primario del CNS, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el medio ambiente, incluidos los inducidos por asbestos (por ejemplo, mesotelioma) y combinaciones de dichos cánceres. El tratamiento de cánceres metastásicos, por ejemplo, cánceres metastásicos que expresan moléculas de MHC de clase II o LAG-3, se puede efectuar usando las moléculas de anticuerpo descritas en este documento.

Si bien no se desea limitarse a la teoría, en algunas realizaciones, es más probable que un paciente responda al tratamiento con anti-LAG-3, solo o en combinación con moléculas de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 (opcionalmente en combinación con uno o más agentes como se describe aquí) si el paciente tiene un cáncer que expresa altamente PD-L1, y/o el cáncer está infiltrado por células inmunes antitumorales, por ejemplo, TILs. Las células inmunes antitumorales pueden ser positivas para CD8, PD-L1 y/o IFN- γ ; así, los niveles de CD8, PD-L1 y/o IFN- γ pueden servir como lectura para los niveles de TILs en el microambiente. En ciertas realizaciones, el microambiente del cáncer se denomina triple positivo para PD-L1/CD8/IFN- γ .

Por consiguiente, en ciertos aspectos, esta solicitud proporciona métodos para determinar si una muestra tumoral es positiva para uno o más de PD-L1, CD8 e IFN- γ , y si la muestra tumoral es positiva para uno o más, por ejemplo, dos, o los tres, de los marcadores, luego administrando al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una molécula de anticuerpo anti-PD-1, opcionalmente en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores o agentes anticancerígenos.

En las siguientes indicaciones, una gran fracción de pacientes son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- γ : cáncer de pulmón (escamoso); cáncer de pulmón (adenocarcinoma); cáncer de cabeza y cuello; cáncer de estómago; NSCLC; HNSCC; cánceres gástricos (por ejemplo, MSIhi y/o EBV+); CRC (por ejemplo, MSIhi); cáncer de nasofaringe (NPC); cáncer cervical (por ejemplo, escamoso); cáncer de tiroides, por ejemplo, tiroides papilar; melanoma; cáncer de mama TN; y DLBCL (linfoma difuso de células B grandes). En el cáncer de mama en general y en el cáncer de colon en general, una fracción moderada de pacientes es triple positiva para PD-L1/CD8/IFN- γ . En las siguientes indicaciones, una pequeña fracción de pacientes es triple positiva para PD-L1/CD8/IFN- γ : ER+ cáncer de mama y cáncer de páncreas. Estos hallazgos se discuten más a fondo en el Ejemplo 4. Independientemente de si una fracción grande o pequeña de pacientes es triple positiva para estos marcadores, la detección de estos marcadores para los pacientes permite identificar una fracción de pacientes que tiene una probabilidad especialmente alta de responder favorablemente a la terapia con un anticuerpo LAG-3, solo o en combinación con un anticuerpo PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo bloqueante PD-1), opcionalmente en combinación con uno o más inmunomoduladores (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3 o una molécula de anticuerpo anti-PD-L1) y/o agentes anticancerígenos, por ejemplo, los listados en la Tabla 7 y divulgados en las publicaciones listadas en la Tabla 7.

En algunas realizaciones, la muestra de cáncer se clasifica como triple positiva para PDL1/CD8/IFN- γ . Esta medición se puede dividir aproximadamente en dos umbrales: si una célula individual se clasifica como positiva y si la muestra en su conjunto se clasifica como positiva. Primero, se puede medir, dentro de una célula individual, el nivel de PD-L1, CD8 y/o IFN- γ . En algunas realizaciones, una célula que es positiva para uno o más de estos marcadores es una célula que tiene un nivel más alto del marcador en comparación con una célula de control o un valor de referencia. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un nivel alto de PD-L1 en una célula dada es un nivel más alto que el nivel de PD-L1 en un tejido no canceroso correspondiente en el paciente. Como otro ejemplo, en algunas realizaciones, un alto nivel de CD8 o IFN- γ en una célula dada es un nivel de esa proteína típicamente visto en un TIL. En segundo lugar, también se puede medir el porcentaje de células en la muestra que son positivas para PD-L1, CD8 y/o IFN- γ . (No es necesario que una sola célula exprese los tres marcadores). En algunas realizaciones, una muestra triple positiva es aquella que tiene un alto porcentaje de células, por ejemplo, mayor que un valor de referencia o mayor que una muestra de control, que son positivas para estos marcadores.

En otras realizaciones, se pueden medir los niveles de PD-L1, CD8 y/o IFN- γ en general en la muestra. En este caso, un alto nivel de CD8 o IFN- γ en la muestra puede ser el nivel de esa proteína que se ve típicamente en un tumor infiltrado con TIL. De manera similar, un alto nivel de PD-L1 puede ser el nivel de esa proteína que se ve típicamente en una muestra tumoral, por ejemplo, un microambiente tumoral.

La identificación de subconjuntos de pacientes que son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- γ , como se muestra en el Ejemplo 4 de este documento, revela ciertas subpoblaciones de pacientes que probablemente responden especialmente a la terapia con anticuerpos PD-1. Por ejemplo, muchos pacientes con cáncer de mama IM-TN (inmunomodulador, triple negativo) son triple positivos para PDL1/CD8/IFN- γ . El cáncer de mama IM-TN se describe en, por ejemplo, Brian D. Lehmann et al., "Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies", J Clin Invest. Jul 1, 2011; 121(7): 2750-2767. Los cánceres de mama triple negativos son aquellos que no expresan el receptor de estrógeno (ER), el receptor de progesterona (PR) y Her2/neu. Estos cánceres son difíciles de tratar porque típicamente no responden a los agentes que se dirigen a ER, PR y Her2/neu. Los cánceres de mama triple negativos se pueden subdividir en diferentes clases, una de las cuales es inmunomoduladora. Como se describe en Lehmann et al., El cáncer de mama IM-TN está enriquecido por factores involucrados en los procesos de las células inmunes, por ejemplo, una o más de las señales de las células inmunes (por ejemplo, la ruta TH1/TH2, la ruta de las células NK, la ruta de señalización del receptor de las células B, la ruta DC y señalización del receptor de células T), señalización de citocinas (por ejemplo, ruta de citoquinas, ruta de IL-12 y ruta IL-7), procesamiento y presentación de antígenos, señalización a través de rutas de transducción de señales inmunes de núcleo (por ejemplo, señalización de NF κ B, TNF, y JAK/STAT), genes implicados en la función de las células T, la transcripción inmune, la respuesta al interferón (IFN) y el procesamiento de antígenos. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el cáncer tratado es un cáncer que es, o se determina que es, positivo para uno o más marcadores de cáncer de mama IM-TN, por ejemplo, un factor que promueve una o más señales de células inmunes (por ejemplo, ruta de TH1/TH2, ruta de células NK, ruta de señalización de receptor de células B, ruta de DC y señalización de receptor de células T), señalización de citocinas (por ejemplo, ruta de citoquinas, ruta de IL-12 y ruta de IL-7), procesamiento y presentación de antígenos, señalización a través de ruta de transducción de señales inmunes de núcleo (por ejemplo, señalización de NF κ B, TNF y JAK/STAT), genes implicados en la función de células T, transcripción inmune, respuesta a interferón (IFN) y procesamiento de antígeno.

Como otro ejemplo, se muestra en el presente documento que un subconjunto de pacientes con cáncer de colon que tienen un alto MSI (inestabilidad de microsatélites) también es triple positivo para PD-L1/CD8/IFN- γ . Por consiguiente, en algunas realizaciones, un anticuerpo LAG-3, por ejemplo, un anticuerpo LAG-3 como se describe en el presente documento, solo o en combinación con un anticuerpo PD-1 (opcionalmente en combinación con uno o más inmunomoduladores tales como un anticuerpo TIM-3 o un anticuerpo PD-L1, y uno o más agentes anticancerígenos, por ejemplo, un agente anticancerígeno descrito en la Tabla 7 o en una publicación en la Tabla 7) se administra a un paciente que tiene, o que se identifica que tiene, cáncer de colon con alto MSI, tratando así el cáncer. En algunas realizaciones, una célula con alto MSI es una célula que tiene MSI a un nivel más alto que un valor de referencia o una célula de control, por ejemplo, una célula no cancerosa del mismo tipo de tejido que el cáncer.

Como otro ejemplo, se muestra en el presente documento que un subconjunto de pacientes con cáncer gástrico que tienen un MSI alto, y/o que es EBV+, también es triple positivo para PD-L1/CD8/IFN- γ . Por consiguiente, en algunas realizaciones, un anticuerpo LAG-3, por ejemplo, un anticuerpo LAG-3 como se describe en el presente documento, solo o en combinación con un anticuerpo PD-1 (opcionalmente en combinación con uno o más inmunomoduladores

tales como un anticuerpo TIM-3 o un anticuerpo PD-L1, y uno o más agentes anticancerígenos, por ejemplo, un agente anticancerígeno descrito en la Tabla 7 o en una publicación en la Tabla 7) se administra a un paciente que tiene, o que se identifica que tiene, cáncer gástrico con alto MSI y/o EBV+, tratando así el cáncer. En algunas realizaciones, una célula con alto MSI es una célula que tiene MSI a un nivel más alto que un valor de referencia o una célula de control, por ejemplo, una célula no cancerosa del mismo tipo de tejido que el cáncer.

Además, en el presente documento se divulgan métodos para analizar un cáncer para PD-L1, y luego tratar el cáncer con un anticuerpo LAG-3, solo o en combinación con un anticuerpo PD-1. Como se describe en el Ejemplo 5 aquí, una muestra de cáncer puede analizarse para determinar los niveles de proteína PD-L1 o los niveles de ARNm. Una muestra que tiene niveles de PD-L1 (proteína o ARNm) más altos que un valor de referencia o una célula de control (por ejemplo, una célula no cancerosa) puede clasificarse como PD-L1 positiva. Por consiguiente, en algunas realizaciones, se administra un anticuerpo LAG-3, por ejemplo, un anticuerpo LAG-3 como se describe aquí, solo o en combinación con un anticuerpo PD-1 (opcionalmente en combinación con uno o más agentes anticancerígenos) a un paciente que tiene, o que se identifica que tiene, un cáncer que es PD-L1 positivo. El cáncer puede ser, por ejemplo, adenocarcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) (ACA), carcinoma de células escamosas (SCC) de NSCLC o carcinoma hepatocelular (HCC).

En algunas realizaciones, los métodos de la presente invención implican el uso de un anticuerpo LAG-3, por ejemplo, un anticuerpo LAG-3 como se describe en la presente, por ejemplo, en combinación con un anticuerpo PD-1, para tratar un cáncer que es (o se identifica como tal) positivo para PD-L1. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer colorrectal (por ejemplo, MSI-alto), cáncer gástrico (por ejemplo, MSI-alto y/o EBV+), NPC, cáncer cervical, cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama TN) y cáncer de ovario. En algunas realizaciones, el cáncer es NSCLC, melanoma o HNSCC. En algunas realizaciones, el anticuerpo LAG-3 se administra a una dosis de, por ejemplo, 1, 3, 10 o 20 mg/kg.

Con base en, por ejemplo, en el Ejemplo 4 de este documento, se encontró que ciertos cánceres gástricos que son triple positivos para PDL1/CD8/IFN- γ también son positivos para PIK3CA. Por consiguiente, en algunas realizaciones, un cáncer puede tratarse con un anticuerpo LAG-3, solo o en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD1 (opcionalmente en combinación con uno o más inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3 o una molécula de anticuerpo anti-PD-L1) y un agente que inhibe PIK3CA. Agentes de ejemplo en esta categoría se describen en Stein RC (septiembre de 2001). "Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment". *Endocrine-related Cancer* 8 (3): 237-48 and Marone R, Cmiljanovic V, Giese B, Wymann MP (January 2008). "Targeting phosphoinositide 3-kinase: moving towards therapy". *Biochimica et Biophysica Acta* 1784 (1): 159-85.

Con base en, por ejemplo, el Ejemplo 4 en el presente documento, CCR, por ejemplo, un paciente que tiene (o se identifica que tiene) un CCR alto en MSI puede tratarse con un anticuerpo LAG-3, solo o en combinación con un anticuerpo PD-1, opcionalmente en combinación con un agente terapéutico que se dirige a uno o ambos de RNF43 y BRAF. Por ejemplo, estos cánceres pueden tratarse con un anticuerpo LAG-3 y un anticuerpo PD-1, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos que se dirigen a uno o más de RNF43 y BRAF. En realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos incluyen un agente anticancerígeno descrito en la Tabla 7 o una publicación lista en la Tabla 7. Los inhibidores de PD-1, por ejemplo, anticuerpos, se describen en el presente documento. RNF43 puede inhibirse, por ejemplo, con un anticuerpo, molécula pequeña (por ejemplo, 2-(2',3-dimetil- [2,4'-bipiridin]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Compuesto A28)), ARNsi o un ligando Rspo o derivado del mismo. Los inhibidores de BRAF (por ejemplo, vemurafenib o dabrafenib) se describen en el presente documento.

Con base en, por ejemplo, el Ejemplo 4 aquí, un paciente que tiene (o se identifica que tiene) un cáncer de pulmón de células escamosas puede tratarse con una molécula de anticuerpo LAG-3 en combinación con un agente terapéutico que se dirige a PD-1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo PD-1, y opcionalmente con uno o más agentes anticancerígenos, por ejemplo, un agente anticancerígeno descrito en la Tabla 7 o en una publicación en la Tabla 7, o un agente terapéutico dirigido a TIM-3, por ejemplo, un anticuerpo TIM-3.

Con base en, por ejemplo, el Ejemplo 4 aquí, un paciente que tiene (o se identifica que tiene) un cáncer de tiroides puede tratarse con una molécula de anticuerpo LAG-3, solo o en combinación con una molécula de anticuerpo PD-1, opcionalmente en combinación con un agente terapéutico dirigido a BRAF, y opcionalmente en combinación con uno o más inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3 y una molécula de anticuerpo anti-PD-L1. Los inhibidores de BRAF (por ejemplo, vemurafenib o dabrafenib) se describen en este documento, por ejemplo, en la Tabla 7 y las publicaciones listadas en la Tabla 7.

En algunas realizaciones, las terapias aquí se pueden usar para tratar a un paciente que tiene (o se identifica que tiene) un cáncer asociado con una infección, por ejemplo, una infección viral o bacteriana. Los cánceres de ejemplo incluyen cáncer cervical, cáncer anal, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello asociado al HPV, papilomas esofágicos asociados al HPV, linfomas asociados al HHV6, linfomas asociados al EBV (incluido el linfoma de Burkitt),

linfoma MALT gástrico, otros linfomas MALT asociados a la infección, HCC, sarcoma de Kaposi. En otras realizaciones, el cáncer es un cáncer hematológico que incluye, pero sin limitación, una leucemia o un linfoma. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se puede usar para tratar cánceres y neoplasias malignas que incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, leucemias agudas que incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda de células B ("BALL"), Leucemia linfocítica aguda de células T ("TALL"), leucemia linfocítica aguda (ALL); una o más leucemias crónicas que incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL); cánceres hematológicos adicionales o afecciones hematológicas que incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, leucemia prolinfocítica de células B, neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, leucemia de células pilosas, linfoma folicular de células pequeñas o células grandes, afecciones linfoproliferativas malignas, linfoma MALT, linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal, mieloma múltiple, mielodisplasia y síndrome mielodisplásico, linfoma no Hodgkin, linfoma plasmablastico, neoplasia de células dendríticas plasmacitoides, macroglobulinemia de Waldenstrom y "preleucemia", que son una colección diversa de afecciones hematológicas unidas por la producción ineficaz (o displasia) de células sanguíneas mieloides y similares.

En una realización, el cáncer es un melanoma, por ejemplo, un melanoma avanzado. En una realización, el cáncer es un melanoma avanzado o irresecable que no responde a otras terapias. En otras realizaciones, el cáncer es un melanoma con una mutación BRAF (por ejemplo, una mutación BRAF V600). En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra después del tratamiento con un anticuerpo anti-CTLA4 (por ejemplo, ipilimumab) con o sin un inhibidor de BRAF (por ejemplo, vemurafenib o dabrafenib).

Los métodos y composiciones divulgados en el presente documento son útiles para tratar lesiones metastásicas asociadas con los cánceres mencionados anteriormente.

Combinación de anticuerpos anti-LAG-3 con vacunas contra el cáncer.

Las moléculas de anticuerpos contra LAG-3 se pueden combinar con un agente inmunogénico, tal como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (incluidas proteínas recombinantes, péptidos (por ejemplo, péptidos HLA-A2) y moléculas de carbohidratos), células y células transfectadas con genes que codifican citocinas inmunoestimulantes (He et al. (2004) J. Immunol. 173: 4919-28). Ejemplos no limitantes de vacunas tumorales que pueden usarse incluyen, por ejemplo, péptidos de antígenos de melanoma, tales como péptidos de gp 100, antígenos Mage, Trp-2, MART1 y/o tirosinasa, o células tumorales transfectadas para expresar la citocina GM-CSF, vacunas basadas en ADN, vacunas basadas en ARN y vacunas basadas en transducción viral. La vacuna contra el cáncer puede ser profiláctica o terapéutica.

El bloqueo de LAG-3 se puede combinar con un protocolo de vacunación. Se han ideado muchas estrategias experimentales para la vacunación contra tumores (véase Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738; véase también Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita, V. et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology. Fifth Edition). En una de estas estrategias, se prepara una vacuna utilizando células tumorales autólogas o alogénicas. Se ha demostrado que estas vacunas celulares son más efectivas cuando las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. Se ha demostrado que GM-CSF es un potente activador de la presentación de antígenos para la vacunación tumoral (Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 3539-43).

El bloqueo de LAG-3 se puede usar junto con una colección de proteínas recombinantes y/o péptidos expresados en un tumor para generar una respuesta inmune a estas proteínas. Normalmente, el sistema inmunitario considera que estas proteínas son antígenos propios y, por lo tanto, son tolerantes con ellas. El antígeno tumoral también puede incluir la proteína telomerasa, que se requiere para la síntesis de los telómeros de los cromosomas y que se expresa en más del 85% de los cánceres humanos y solo en un número limitado de tejidos somáticos (Kim, N. et al. (1994) Science 266: 2011-2013). (Estos tejidos somáticos pueden protegerse del ataque inmune mediante diversos medios). El antígeno tumoral también puede ser "neo-antígenos" expresados en células cancerosas debido a mutaciones somáticas que alteran la secuencia de proteínas o crean proteínas de fusión entre dos secuencias no relacionadas (por ejemplo, bcr-abl en el cromosoma Filadelfia), o idioma de tumores de células B.

Otras vacunas tumorales pueden incluir las proteínas de virus implicados en cánceres humanos tales como los virus del papiloma humano (HPV), los virus de la hepatitis (HBV y HCV), el virus de Epstein-Barr (EBV) y el virus del sarcoma de herpes de Kaposi (KHSV). Otra forma de antígeno específico del tumor que se puede usar junto con el bloqueo de LAG-3 son las proteínas de choque térmico (HSP) purificadas aisladas del mismo tejido tumoral. Estas proteínas de choque térmico contienen fragmentos de proteínas de las células tumorales y estas HSPs son altamente eficientes en el suministro a las células presentadoras de antígenos para provocar la inmunidad tumoral (Suot, R and Srivastava, P (1995) Science 269: 1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) Science 278: 117-120).

Las células dendríticas (DC) son potentes células presentadoras de antígeno que se pueden usar para preparar respuestas específicas de antígeno. Las DC pueden producirse ex vivo y cargarse con diversos antígenos de proteínas y péptidos, así como extractos de células tumorales (Nestle, F. et al. (1998) Nature Medicine 4: 328-332). Las DC

también pueden transducirse por medios genéticos para expresar también estos antígenos tumorales. Las DC también se han fusionado directamente a las células tumorales para fines de inmunización (Kugler, A. et al. (2000) Nature Medicine 6: 332-336). Como método de vacunación, la inmunización de DC puede combinarse efectivamente con el bloqueo de LAG-3 para activar respuestas antitumorales más potentes.

- 5 En algunas realizaciones, la combinación incluye además un inhibidor o activador de un modulador de punto regulador inmune (por ejemplo, un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1), un inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-L1), un modulador TIM-3 (por ejemplo, un activador o inhibidor de TIM-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3), o un inhibidor de CTLA-4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA4), o cualquier combinación de los mismos.
- 10 El bloqueo de LAG-3 también se puede combinar con un tratamiento estándar contra el cáncer. El bloqueo de LAG-3 puede combinarse efectivamente con regímenes quimioterapéuticos. En estos casos, puede ser posible reducir la dosis de reactivo quimioterapéutico administrado (Mokyr, M. et al. (1998) Cancer Research 58: 5301-5304). En ciertas realizaciones, los métodos y composiciones descritos en el presente documento se administran en combinación con una o más de otras moléculas de anticuerpos, quimioterapia, otra terapia anticancerígena (por ejemplo, terapias anticancerígenas dirigidas o fármacos oncolíticos), agentes citotóxicos, terapias basadas en el sistema inmune (por ejemplo, citocinas), procedimientos quirúrgicos y/o de radiación. Ejemplos de agentes citotóxicos que se pueden administrar en combinación incluyen agentes antimicrotúbulos, inhibidores de topoisomerasa, antimetabolitos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antraciclinas, alcaloides de la vinca, agentes intercalantes, agentes capaces de interferir con una ruta de transducción de señales, agentes que promueven la apoptosis, inhibidores de proteosomas y radiación (por ejemplo, irradiación local o de todo el cuerpo).
- 15
- 20

Alternativamente, o en combinación con las combinaciones mencionadas anteriormente, los métodos y composiciones descritos en el presente documento pueden administrarse en combinación con uno o más de: un inmunomodulador (por ejemplo, un activador de una molécula coestimuladora o un inhibidor de una molécula inhibidora); una vacuna, por ejemplo, una vacuna terapéutica contra el cáncer; u otras formas de inmunoterapia celular.

- 25 Los ejemplos de combinaciones y usos no limitantes de las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 incluyen los siguientes.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un modulador de una molécula coestimuladora o una molécula inhibidora, por ejemplo, un ligando o receptor coinhibidor.

- En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un modulador, por ejemplo, agonista, de una molécula coestimuladora. En una realización, el agonista de la molécula coestimuladora se selecciona de un agonista (por ejemplo, un anticuerpo agonista o fusión soluble) de OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 o ligando CD83.
- 30

- En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se usa en combinación con una molécula coestimuladora, por ejemplo, un agonista asociado con una señal positiva que incluye un dominio coestimulador de CD28, CD27, ICOS y GITR.
- 35

- Los agonistas GITR de ejemplo incluyen, por ejemplo, proteínas de fusión GITR y anticuerpos anti-GITR (por ejemplo, anticuerpos bivalentes anti-GITR) tales como, por ejemplo, una proteína de fusión GITR descrita en la Patente U.S. No.: 6,111,090, Patente Europea No.: 090505B1, EE. UU. Patente No.: 8,586,023, Publicaciones PCT Nos.: WO 2010/003118 y 2011/090754, o un anticuerpo anti-GITR descrito, por ejemplo, en la Patente U.S. No.: **7,025,962**, European Patent No.: 1947183B1, Patente U.S. No.: **7,812,135**, Patente U.S. No.: **8,388,967**, Patente U.S. No.: **8,591,886**, European Patent No.: EP 1866339, Publicación PCT No.: WO 2011/028683, Publicación PCT No.: WO 2013/039954, Publicación PCT No.: WO2005/007190, Publicación PCT No.: WO 2007/133822, Publicación PCT No.: WO2005/055808, Publicación PCT No.: WO 99/40196, Publicación PCT No.: WO 2001/03720, Publicación PCT No.: WO99/20758, Publicación PCT No.: WO2006/083289, Publicación PCT No.: WO 2005/115451, Patente U.S. No.: **7,618,632**, y Publicación PCT No.: WO 2011/051726. Un ejemplo de anticuerpo anti-GITR es TRX518.
- 40
- 45

- En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un inhibidor de una molécula inhibidora (por ejemplo, un inhibidor de una molécula de punto regulador inmune). Los expertos en la técnica entenderán que el término "puntos reguladores inmunes" significa un grupo de moléculas en la superficie celular de las células T CD4 y CD8. Estas moléculas pueden servir efectivamente como "frenos" para submodular o inhibir una respuesta inmune antitumoral. Las moléculas de punto regulador inmune incluyen, pero no se limitan a, la Muerte Programada 1 (PD-1), el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), B7H1, B7H4, OX-40, CD137, CD40 y TIM-3, que inhiben directamente las células inmunes, los agentes inmunoterapéuticos que pueden actuar como inhibidores del punto regulador inmune útiles en los métodos de la presente divulgación, incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM -3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 y/o CEACAM-5), y/o TGFR beta. La inhibición de una molécula inhibidora se puede realizar mediante inhibición a nivel de ADN, ARN o proteína. En realizaciones, se puede usar un ácido nucleico inhibidor (por ejemplo, un ARNnc, ARNsi o ARNsh), para inhibir la expresión de una molécula inhibidora. En otras realizaciones, el inhibidor de una señal inhibidora es un polipéptido, por ejemplo, un ligando soluble, o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, que se une
- 50
- 55

a la molécula inhibidora. Las moléculas de anticuerpo TIM-3 de ejemplo incluyen, pero sin limitación, MBG220, MBG227 y MBG219. Los inhibidores de TIGIT de ejemplo incluyen, pero sin limitación, 10A7 y 1F4 (Roche).

Ejemplos adicionales de moduladores incluyen, pero no se limitan a B7-H5, ENTPD1, ENTPD2, SIGGIR, B7-1, B7-2, VSIG4, TIM-1, CD200, RANKL y P2X7.

- 5 En una realización, el inhibidor es un ligando soluble (por ejemplo, un CTLA-4-Ig o un TIM-3-Ig), o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une a PD-L1, PD-L2 o CTLA4. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se puede administrar en combinación con un anticuerpo anti-CTLA-4, por ejemplo, ipilimumab. Los anticuerpos anti-CTLA4 de ejemplo incluyen Tremelimumab (anticuerpo monoclonal IgG2 disponible de Pfizer, anteriormente conocido como ticalimumab, CP-675,206); e Ipilimumab (anticuerpo CTLA-4, también conocido como MDX-010, CAS No. 477202-00-9). En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra después del tratamiento, por ejemplo, después del tratamiento de un melanoma, con un anticuerpo anti-CTLA4 (por ejemplo, ipilimumab) con o sin un inhibidor de BRAF (por ejemplo, vemurafenib o dabrafenib). En una realización, el anticuerpo anti-CTLA-4, por ejemplo, ipilimumab, se administra a una dosis de aproximadamente 3 mg/kg. La molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se puede administrar en combinación a una dosis de aproximadamente 20 a 800 mg, por ejemplo, aproximadamente 20, 80, 240 u 800 mg. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra cada 2 semanas (por ejemplo, durante las semanas 1, 3, 5, 7) durante cada ciclo de 8 semanas, por ejemplo, hasta 96 semanas.

- En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-1. Las dosis de ejemplo que se pueden usar incluyen una dosis de molécula de anticuerpo anti-PD-1 de aproximadamente 1 a 10 mg/kg, por ejemplo, 3 mg/kg. La molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se puede administrar en combinación a una dosis de aproximadamente 20 a 800 mg, por ejemplo, aproximadamente 20, 80, 240 u 800 mg. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra cada 2 semanas (por ejemplo, durante las semanas 1, 3, 5, 7) durante cada ciclo de 8 semanas, por ejemplo, hasta 96 semanas.

- Las moléculas inhibidoras inmunitarias, por ejemplo, PD-1 y LAG-3, pueden regular, por ejemplo, sinérgicamente, la función de las células T para promover el escape inmunitario tumoral. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con una molécula de anticuerpo anti-TIM-3. En todavía otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-L1. En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-TIM-3. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un anticuerpo anti-TIM-3 y un anticuerpo anti-PD-L1. La combinación de anticuerpos citados en el presente documento puede administrarse por separado, por ejemplo, como anticuerpos separados, o enlazarse, por ejemplo, como una molécula de anticuerpo biespecífico o triespecífico. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un inhibidor de CEACAM (por ejemplo, inhibidor de CEACAM-1 y/o CEACAM-5), por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un inhibidor de CEACAM-1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-1. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un inhibidor de CEACAM-5, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-5. En una realización, se administra un anticuerpo biespecífico que incluye una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 y un anticuerpo anti-PD-1 o anti-LAG-3. En ciertas realizaciones, la combinación de anticuerpos que se menciona aquí se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en este documento (por ejemplo, un tumor sólido). La eficacia de las combinaciones mencionadas puede probarse en modelos animales conocidos en la técnica. Por ejemplo, los modelos animales para probar el efecto sinérgico de anti-LAG-3 y anti-PD-1 se describen, por ejemplo, en Woo et al. (2012) Cancer Res. 72 (4): 917-27). En una realización, el inhibidor de CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 y/o CEACAM-5) es una molécula de anticuerpo anti-CEACAM. Sin desear estar limitado por la teoría, CEACAM-1 ha sido descrito como un ligando y asociado de TIM-3 (véase, por ejemplo, WO 2014/022332). Se ha detectado un efecto sinérgico in vivo de la combinación de anticuerpos anti-TIM-3 y anti-CEACAM-1 en modelos de cáncer de xenoinjerto (véase, por ejemplo, WO 2014/022332). Se cree que los tumores usan CEACAM-1 o CEACAM-5 para inhibir el sistema inmune, como se describe en, por ejemplo, Markel et al. J Immunol. 2002 Mar 15;168(6):2803-10; Markel et al. J Immunol. 2006 Nov 1;177(9):6062-71; Markel et al. Immunology. 2009 Feb;126(2):186-200; Markel et al. Cancer Immunol Immunother. 2010 Feb;59(2):215-30; Ortenberg et al. Mol Cancer Ther. 2012 Jun;11(6): 1300-10; Stern et al. J Immunol. 2005 Jun 1;174(11):6692-701; Zheng et al. PLoS One. 2010 Sep 2;5(9): pii: e12529. Por lo tanto, los inhibidores de CEACAM pueden usarse con los otros inmunomoduladores descritos en este documento (por ejemplo, inhibidores anti-LAG-3, anti-PD-1 o anti-TIM-3) para mejorar una respuesta inmune contra un cáncer, por ejemplo, melanoma, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), cáncer de vejiga, colon u ovario u otros cánceres como se describe aquí. En una realización, el inhibidor de CEACAM es un anticuerpo anti-CEACAM-1 como se describe en WO 2010/125571, WO 2013/82366 y WO 2014/022332, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal 34B1, 26H7 y 5F4 o una forma recombinante del mismo., tal como se describe, por ejemplo, en los documentos US 2004/0047858, US 7,132,255 y WO 99/52552. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-CEACAM es una molécula de anticuerpo anti-CEACAM-1 y/o anti-CEACAM-5 como se describe, por ejemplo, en WO 2010/125571, WO 2013/054331 y US 2014/0271618.

En algunas realizaciones, las moléculas inhibidoras inmunes LAG-3 y PD-1 (por ejemplo, moléculas de anticuerpos) se administran en combinación entre sí, por ejemplo, para tratar el cáncer. En algunas realizaciones, el paciente es

un paciente que progresó (por ejemplo, experimentó un crecimiento tumoral) durante la terapia con un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo como se describe aquí) y/o un inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, molécula de anticuerpo). En algunas realizaciones, se continúa la terapia con la molécula de anticuerpo PD-1 y/o la molécula de anticuerpo PDL1, y se agrega una molécula inhibidora inmunitaria LAG-3 (por ejemplo, anticuerpo) a la terapia. En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con una citocina, por ejemplo, interleucina-21, interleucina-2 o interleucina 15. En ciertas realizaciones, la combinación de molécula de anticuerpo anti-LAG-3 y citocina descrito aquí se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe aquí (por ejemplo, un tumor sólido o melanoma).

Los inmunomoduladores de ejemplo que se pueden usar en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, afutuzumab (disponible de Roche®); pegfilgrastim (Neulasta®); lenalidomida (CC-5013, Revlimid®); talidomida (Thalomid®), actimida (CC4047); y citocinas, por ejemplo, IL-21 o IRX-2 (mezcla de citocinas humanas que incluyen interleucina 1, interleucina 2 e interferón γ , CAS 951209-71-5, disponible de IRX Therapeutics).

Otro ejemplo de tal combinación es un anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con decarbazina para el tratamiento del melanoma. Otro ejemplo de tal combinación es una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con interleucina-2 (IL-2) para el tratamiento del melanoma. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se puede combinar con IL-21. Sin estar limitado por la teoría, el uso combinado del bloqueo de LAG-3 y la quimioterapia es que se cree que la muerte celular se ve facilitada por la muerte celular, que es una consecuencia de la acción citotóxica de la mayoría de los compuestos quimioterapéuticos, lo que puede dar como resultado niveles aumentados de antígeno tumoral en la vía de presentación del antígeno. Otras terapias combinadas que pueden dar como resultado sinergia con el bloqueo de LAG-3 a través de la muerte celular son la radiación, la cirugía y la privación de hormonas. Cada uno de estos protocolos crea una fuente de antígeno tumoral en el huésped. Los inhibidores de la angiogénesis también se pueden combinar con el bloqueo de LAG-3. La inhibición de la angiogénesis conduce a la muerte de las células tumorales que puede alimentar el antígeno tumoral en las rutas de presentación del antígeno del huésped.

Los anticuerpos de bloqueo LAG-3 también se pueden usar en combinación con anticuerpos biespecíficos. Los anticuerpos biespecíficos pueden usarse para direccionar dos antígenos separados. Por ejemplo, se han usado anticuerpos de antígeno de receptor anti-Fc/antitumoral (por ejemplo, Her-2/neu) para dirigir macrófagos a sitios de tumor. Este direccionamiento puede activar más efectivamente las respuestas específicas del tumor. El brazo de células T de estas respuestas aumentaría mediante el uso del bloqueo de LAG-3. Alternativamente, el antígeno puede administrarse directamente a las DC mediante el uso de anticuerpos biespecíficos que se unen al antígeno tumoral y a un marcador de superficie celular específico de células dendríticas.

Los tumores evaden la vigilancia inmune del huésped mediante una gran variedad de mecanismos. Muchos de estos mecanismos pueden ser superados por la inactivación de proteínas que son expresadas por los tumores y que son inmunosupresoras. Estos incluyen, entre otros, TGF-beta (Kehrl, J. et al. (1986) J. Exp. Med. 163: 1037-1050), IL-10 (Howard, M. y O'Garra, A. (1992) Immunology Today 13: 198-200), y ligando Fas (Hahne, M. et al. (1996) Science 274: 1363-1365). Los anticuerpos para cada una de estas entidades pueden usarse en combinación con anti-LAG-3 para contrarrestar los efectos del agente inmunosupresor y favorecer las respuestas inmunes tumorales por parte del huésped.

Otros anticuerpos que pueden usarse para activar la respuesta inmune del huésped pueden usarse en combinación con anti-LAG-3. Estos incluyen moléculas en la superficie de las células dendríticas que activan la función DC y la presentación del antígeno. Los anticuerpos anti-CD40 pueden sustituir eficazmente la actividad auxiliar de las células T (Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478) y pueden usarse junto con los anticuerpos LAG-3 (Ito, N. et al. (2000) Immunobiology 201 (5) 527-40). Anticuerpos activadores de moléculas coestimuladoras de células T tales como CTLA-4 (por ejemplo, Patente U.S. No. 5,811,097), OX-40 (Weinberg, A. et al. (2000) Immunol 164: 2160-2169), 4-1BB (Melero, I. et al. (1997) Nature Medicine 3: 682-685 (1997), e ICOS (Hutloff, A. et al. (1999) Nature 397: 262-266) también pueden proporcionar mayores niveles de activación de células T.

Los tratamientos de ejemplo adicionales que pueden usarse en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 se describen en la sección titulada "Terapias de combinación" a continuación.

En todos los métodos anteriores, el bloqueo de LAG-3 se puede combinar con otras formas de inmunoterapia tales como el tratamiento con citocinas (por ejemplo, interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2, IL-21), o terapia de anticuerpos biespecíficos, que proporciona una presentación mejorada de antígenos tumorales (véase, por ejemplo, Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448; Poljak (1994) Estructura 2: 1121-1123).

Los métodos para administrar las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 son conocidos en la técnica y se describen a continuación. Las dosificaciones adecuadas de las moléculas utilizadas dependerán de la edad y el peso del sujeto y del fármaco particular utilizado. Una persona con experiencia puede determinar las dosificaciones y los regímenes terapéuticos de la molécula de anticuerpo anti-LAG-3. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra por inyección (por ejemplo, por vía subcutánea o intravenosa) a una dosis de aproximadamente 1 a 30 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 5 a 25 mg/kg, aproximadamente 10 a 20 mg./kg, aproximadamente 1 a 5 mg/kg, o aproximadamente 3 mg/kg, o aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg,

o aproximadamente 40 mg/kg. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra a una dosis de aproximadamente 1-3 mg/kg, o aproximadamente 3-10 mg/kg. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra a una dosis de aproximadamente 0.5-2, 2-4, 2-5, 5-15 o 5-20 mg/kg. El horario de dosificación puede variar, por ejemplo, una vez a la semana a una vez cada 2, 3 o 4 semanas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra a una dosis de aproximadamente 10 a 20 mg/kg cada dos semanas.

La molécula de anticuerpo puede usarse en formas no conjugadas o conjugarse con un segundo agente, por ejemplo, un fármaco citotóxico, radioisótopo o una proteína, por ejemplo, una toxina proteica o una proteína viral. Este método incluye: administrar la molécula de anticuerpo, sola o conjugada a un fármaco citotóxico, a un sujeto que requiera dicho tratamiento. La molécula de anticuerpo puede usarse para administrar una variedad de agentes terapéuticos, por ejemplo, una unidad estructural citotóxica, por ejemplo, un fármaco terapéutico, un radioisótopo, moléculas de origen vegetal, fúngico o bacteriano, o proteínas biológicas (por ejemplo, toxinas proteicas) o partículas. (por ejemplo, partículas virales recombinantes, por ejemplo, a través de una proteína de recubrimiento viral), o mezclas de las mismas.

Terapia de combinación adicional

La molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se puede usar en combinación con otras terapias. Por ejemplo, la terapia de combinación puede incluir una composición de la presente invención formulada conjuntamente y/o administrada conjuntamente con uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, uno o más agentes anticancerígenos, agentes citotóxicos o citostáticos, tratamiento con hormonas, vacunas y/u otras inmunoterapias. En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo se administran en combinación con otras modalidades de tratamiento terapéutico, que incluyen cirugía, radiación, criocirugía y/o termoterapia. Tales terapias de combinación pueden utilizar ventajosamente dosificaciones más bajas de los agentes terapéuticos administrados, evitando así posibles toxicidades o complicaciones asociadas con las diversas monoterapias. En una realización, el anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con las terapias divulgadas en el presente documento a una dosis de aproximadamente 20 a 800 mg, por ejemplo, aproximadamente 20, 80, 240 u 800 mg. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra semanalmente, cada 2 semanas (por ejemplo, durante las semanas 1, 3, 5, 7) durante cada ciclo de 8 semanas, por ejemplo, hasta 96 semanas.

En una realización, las composiciones descritas en el presente documento se administran en combinación con otras moléculas de anticuerpo, por ejemplo, uno o más de: un anticuerpo descrito en el presente documento, un agente quimioterapéutico, un agente citotóxico, procedimientos quirúrgicos y/o de radiación. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos y/o citotóxicos que se pueden administrar en combinación incluyen agentes antimicrotúbulos, inhibidores de topoisomerasa, antimetabolitos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, agentes intercalantes, agentes capaces de interferir con una ruta de transducción de señales, agentes que promueven la apoptosis y la radiación. Ejemplos de otras moléculas de anticuerpos que se pueden administrar en combinación incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de puntos de regulación (por ejemplo, PD-1, PD-L1); anticuerpos que estimulan una célula inmune (por ejemplo, anticuerpos agonistas GTR o CD137); anticuerpos anticancerígenos (por ejemplo, rituximab (Rituxan® o MabThera®), trastuzumab (Herceptin®), cetuximab (Erbix®), entre otros.

Por "en combinación con", no se pretende implicar que la terapia o los agentes terapéuticos deben administrarse al mismo tiempo y/o formularse para la administración conjunta, aunque estos métodos de administración están dentro del alcance aquí descrito. Las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 se pueden administrar simultáneamente con, antes o después de una o más terapias o agentes terapéuticos adicionales. La molécula de anticuerpo anti-LAG-3 y el otro agente o protocolo terapéutico se pueden administrar en cualquier orden. En general, cada agente se administrará a una dosis y/o en un horario determinado para ese agente. Además, se apreciará que el agente terapéutico adicional utilizado en esta combinación puede administrarse junto con en una composición única o administrarse por separado en diferentes composiciones. En general, se espera que los agentes terapéuticos adicionales utilizados en combinación se utilicen en niveles que no excedan los niveles en los que se utilizan individualmente. En algunas realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán más bajos que los utilizados individualmente. El efecto de los dos tratamientos puede ser parcialmente aditivo, totalmente aditivo o mayor que aditivo. El suministro puede ser tal que el efecto del primer tratamiento suministrado sea todavía detectable cuando se suministra el segundo.

Las moléculas de anticuerpos se pueden administrar en combinación con una o más de las modalidades existentes para el tratamiento del cáncer, que incluyen, pero no se limitan a: cirugía; radioterapia (por ejemplo, terapia de haz externo que involucra radioterapia conformada tridimensional donde se diseña el campo de radiación).

En ciertas realizaciones, las moléculas anti-LAG-3 descritas en el presente documento se administran en combinación con uno o más inhibidores de PD-1, PD-L1 y/o PD-L2 conocidos en la técnica. El antagonista puede ser un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo, una inmunoadhesina, una proteína de fusión u oligopéptido.

En algunas realizaciones, el otro anticuerpo anti-PD-1 se selecciona de MDX-1106, Merck 3475 o CT-011.

En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 es una inmunoadhesina (por ejemplo, una inmunoadhesina que comprende una porción extracelular o de unión a PD-1 de PD-L1 o PD-L2 fusionada a una región constante (por ejemplo, una región Fc de una secuencia de inmunoglobulina).

5 En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1. En algunas realizaciones, el antagonista de unión anti-PD-L1 se selecciona de YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C o MDX-1105. MDX-1105, también conocido como BMS-936559, es un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en WO2007/005874. El anticuerpo YW243.55.S70 (secuencias de región variable de cadena pesada y ligera mostradas en las SEQ ID Nos 20 y 21, respectivamente) es un anti-PD-L1 descrito en el documento WO 2010/077634.

10 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). El nivolumab (también denominado BMS-936558 o MDX1106; Bristol-Myers Squibb) es un anticuerpo monoclonal IgG4 completamente humano que bloquea específicamente la PD-1. El nivolumab (clon 5C4) y otros anticuerpos monoclonales humanos que se unen específicamente a PD-1 se divulgan en los documentos US 8,008,449, EP2161336 y WO2006/121168.

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

En otras realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab. Pembrolizumab (nombre comercial Keytruda anteriormente lambrolizumab-también conocido como MK-3475) divulgado, por ejemplo, en Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44.

20 Otros anticuerpos anti-PD-1 incluyen AMP 514 (Amplimmune), LZV178 y LZV181, entre otros, por ejemplo, anticuerpos anti-PD1 descritos en los documentos US 8,609,089, US 2010028330 y/o US 20120114649.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-L1 es MSB0010718C. MSB0010718C (también conocido como A09-246-2; Merck Serono) es un anticuerpo monoclonal que se une a PD-L1. El pembrolizumab y otros anticuerpos anti-PD-L1 humanizados se divulgan en el documento WO2013/079174.

25 MDPL3280A (Genentech/Roche) es un anticuerpo monoclonal 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 U.S. No.: 7,943,743 y la Publicación U.S. No.: 20120039906. Otros agentes de unión anti-PD-L1 incluyen YW243.55.S70 (se muestran regiones variables de cadena pesada y ligera en SEQ ID NOS 20 y 21 en WO2010/077634) y MDX-1105 (también denominado BMS-936559, y, por ejemplo, agentes de unión anti-PD-L1 descritos en WO2007/005874).

30 En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 es AMP-224. AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune; por ejemplo, descrito en WO2010/027827 y WO2011/066342), es un receptor soluble de fusión a Fc de PD-L2 que bloquea la interacción entre PD1 y B7-H1.

En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 es MEDI4736.

Terapias contra el cancer

35 Las combinaciones de ejemplo de moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 (solas o en combinación con otros agentes estimuladores) y el estándar de cuidado para el cáncer, incluyen al menos lo siguiente. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 descrita en el presente documento, se usa en combinación con un agente quimioterapéutico estándar para el tratamiento del cáncer que incluye, pero no se limita a, anastrozol (Arimidex®), bicalutamida (Casodex®), sulfato de bleomicina (Blenoxane®), busulfano (Myleran®), inyección de busulfano (Busulfex®), capecitabina (Xeloda®), N4-pentoxicarbonil-5-desoxi-5-fluorocitidina, carboplatino (Paraplatin®), carmustina (BiCNU®), clorambucilo (Leukeran®), cisplatino (Platinol®), cladribina (Leustatin®), ciclofosfamida (Cytoxan® o Neosar®), citarabina, arabinósido de citosina (Cytosar-U®), inyección de liposomas de citarabina (DepoCyt®), dacarbazina (DTIC-Dome®), dactinomicina (Actinomycin D, Cosmegen), clorhidrato de daunorrubicina (Cerubidine®), inyección de liposoma de citrato de daunorrubicina (DaunoXome®), dexametasona, docetaxel (Taxotere®), clorhidrato de doxorubicina ((Adriamycin®, Rubex®), etopósido (Vepesid®), fosfato de fludarabina (Fludara®), 5-fluorouracilo (Adrucil®, Efudex®), flutamida (Eulexin®), tezacitabina, Gemcitabina (difluorodeoxicitidina), hidroxiurea (Hydrea®), Idarubicina (Idamycin®), ifosfamida (IFEX®), irinotecán (Camptosar®), L-asparaginasa (ELSPAR®), leucovorina cálcica, melfalan (Alkeran®), 6-mercaptopurina (Purinethol®), metotrexato (Folex®), mitoxantrona (Novantrone®), mylotarg, paclitaxel (Taxol®), fénix (Yttrium90)/MX-DTPA), pentostatina, polifeprosan 20 con implante de carmustina (Gliadel®), citrato de tamoxifeno (Nolvadex®), tenipósido (Vumon®), 6-tioguanina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone®), clorhidrato de topotecán para inyección (Hycamptin®), vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®), vinorelbina (Navelbine®), ibrutinib, idelalisib y brentuximab vedotina.

55 Ejemplos de agentes alquilantes incluyen, sin limitación, mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, alquil sulfonatos, nitrosoureas y triazenos): mostaza uracilo (Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demethyldopan®, Desmethyldopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil nitrogen mustard®, Uracillost®, Uracilmostaza®,

Uramustin®, Uramustine®), chlormethine (Mustargen®), ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, Revimmune™), ifosfamida (Mitoxana®), melfalan (Alkeran®), Clorambucilo (Leukeran®), pipobromano (Amedel®, Vercyte®), trietilenomelamina (Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), trietileno fosforamina, Temozolomida (Temodar®), tiotepa (Thioplex®), busulfan (Busyleran®), carmustina (BiCNU®), lomustina (CeeNU®), estreptozocina (Zanosar®) y Dacarbazina (DTIC-Dome®). Agentes alquilantes de ejemplo adicionales incluyen, sin limitación, Oxaliplatino (Eloxatin®); Temozolomida (Temodar® y Temodal®); Dactinomicina (también conocida como actinomicina-D, Cosmegen®); Melfalán (también conocido como L-PAM, L-sarcolisina y mostaza fenilalanina, Alkeran®); Altretamina (también conocida como hexametilmelamina (HMM), Hexalen®); Carmustina (BiCNU®); Bendamustina (Treanda®); Busulfan (Busulfex® y Myleran®); Carboplatino (Paraplatin®); Lomustina (también conocida como CCNU, CeeNU®); Cisplatino (también conocido como CDDP, Platinol® y Platinol®-AQ); Clorambucilo (Leukeran®); Ciclofosfamida (Cytoxan® y Neosar®); Dacarbazina (también conocida como DTIC, DIC e imidazol carboxamida, DTIC-Dome®); Altretamina (también conocida como hexametilmelamina (HMM), Hexalen®); Ifosfamida (Ifex®); Prednustina; Procarbazona (Matulane®); Mecloretamina (también conocida como mostaza nitrogenada, clorhidrato de mustina y mecloroetamina, Mustargen®); Estreptozocina (Zanosar®); Tiotepa (también conocida como tiofosfamida, TESP A y TSPA, Thioplex®); Ciclofosfamida (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®); y HCl de bendamustina (Treanda®).

Las antraciclinas de ejemplo incluyen, por ejemplo, doxorubicina (Adriamycin® y Rubex®); bleomicina (lenoxane®); daunorrubicina (clorhidrato de daunorrubicina, daunomicina y clorhidrato de rubidomicina, Cerubidine®); daunorrubicina liposomal (liposoma de citrato de daunorrubicina, DaunoXome®); mitoxantrona (DHAD, Novantrone®); epirubicina (Elevance™); idarubicina (Idamycin®, Idamycin PFS®); mitomicina C (Mutamycin®); geldanamicina; herbimicina; ravidomicina; y desacetilravidomicina.

Alcaloides de la vinca de ejemplo que se pueden usar en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3) incluyen, pero no se limitan a, tartrato de vinorelbina (Navelbine®), Vincristina (Oncovin®) y Vindesina (Eldisine®); vinblastina (también conocida como sulfato de vinblastina, vincaleucoblastina y VLB, Alkaban-AQ® y Velban®); y vinorelbina (Navelbine®).

Inhibidores de proteosoma de ejemplo que pueden usarse en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), incluyen, pero no se limitan a, bortezomib (Velcade®); carfilzomib (PX-171-007, (S)-4-Metil-N-((S)-1-(((S)-4-metil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopentan-2-il)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)-4-fenilbutanamido)-pentanamida); marizomib (NPI-0052); citrato de ixazomib (MLN-9708); delanzomib (CEP-18770); y O-metil-N-[(2-metil-5-tiazolil)carbonil]-L-seril-O-metil-N-[(1S)-2-[(2R)-2-metil-2-oxiranilo]-2-oxo-1-(fenilmetil)etil]-L-serinamida (ONX-0912).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 descrita aquí, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se usa en combinación con un inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, un inhibidor del receptor de tirosina quinasa (RTK)). Inhibidores de la tirosina quinasa de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, un inhibidor de la ruta del factor de crecimiento epidérmico (EGF) (por ejemplo, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)), un inhibidor de la ruta del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) (por ejemplo, un inhibidor de VEGFR-1, un inhibidor de VEGFR-2, un inhibidor de VEGFR-3), un inhibidor de la ruta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (por ejemplo, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) (por ejemplo, un inhibidor PDGFR-β)), un inhibidor RAF-1, un inhibidor KIT y un inhibidor RET. En algunas realizaciones, el agente anticancerígeno usado en combinación con el inhibidor de hedgehog se selecciona del grupo que consiste en: axitinib (AG013736), bosutinib (SKI-606), cediranib (RECENTIN™, AZD2171), dasatinib (SPRYCEL®, BMS-354825), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), imatinib (Gleevec®, CGP57148B, STI-571), lapatinib (TYKERB®, TYVERB®), lestaurtinib (CEP-701), neratinib (HKI-272), nilotinib (TASIGNA®), semaxanib (semaxinib, SU5416), sunitinib (SUTENT®, SU11248), toceranib (PALLADIA®), vandetanib (ZACTIMA®, ZD6474), vatalanib (PTK787, PTK/ZK), trastuzumab (H), bevacizumab (AVASTIN®), rituximab (RITUXAN®), cetuximab (ERBITUX®), panitumumab (VECTIBIX®), ranibizumab (Lucentis®), nilotinib (TASIGNA®), sorafenib (NEXAVAR®), alemtuzumab (CAMPATH®), gemtuzumab ozogamicina (MYLOTM-32, 20, 76, 66, 66, 66, 66, 66, 32, AC220, lactato de dovitinib (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOK™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, tivozanib (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, XL228, AEE788, AG-490, AST-6, BMS-599626, CUDC-101, PD153035, pelitinib (EKB-569), vandetanib (zactima), WZ3146, WZ4002, WZ8040, ABT-869 (linifanib), AEE788, AP24534 (ponatinib), AV-951 (tivozanib), axitinib, BAY 73-4506 (regorafenib), alanimato de brivanib (BMS-582664), brivanib (BMS-540215), cediranib (AZD2171), CHIR-258 (dovitinib), CP 673451, CYC116, E7080, Ki875, masitinib (AB1010), MGCD-265, difosfato de motesanib (AMG-706), MP-470, OSI-930, clorhidrato de pazopanib, PD173074, tosilato de sorafenib (Bay 43-9006), SU 5402, TSU-68 (SU6668), vatalanib, XL880 (GSK1363089, EXEL-2880). Los inhibidores seleccionados de la tirosina quinasa se seleccionan de sunitinib, erlotinib, gefitinib o sorafenib.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 descrita aquí, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se usa en combinación con un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que incluye, pero no se limita a, Bevacizumab (Avastin®), axitinib (Inlyta®); Alaninato de brivanib (BMS-582664, (S)-((R)-1-(4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi)propan-2-il)-2-aminopropanoato); Sorafenib (Nexavar®); Pazopanib (Votrient®); Malato de sunitinib (Sutent®); Cediranib (AZD2171, CAS 288383-20-1); Vargatef (BIBF1120, CAS 928326-83-4); Foretinib (GSK1363089); Telatinib (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); Apatinib (YN968D1, CAS 811803-05-1); Imatinib (Gleevec®); Ponatinib (AP24534, CAS 943319-70-8); Tivozanib (AV951, CAS 475108-18-0); Regorafenib (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); Diclorhidrato de vatalanib (PTK787, CAS 212141-51-0); Brivanib (BMS-540215, CAS 649735-46-6); Vandetanib (Caprelsa® o AZD6474); difosfato de Motesanib (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridinacarboxamida, divulgado en la publicación PCT No. WO 02/066470); Ácido diláctico de dovitinib (TKI258, CAS 852433-84-2); Linfanib (ABT869, CAS 796967-16-3); Cabozantinib (XL184, CAS 849217-68-1); Lestaurtinib (CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-Dimetiletil)-2-oxazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidincarboxamida (BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-Amino-1-((4-((3-metoxifenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-3-ol (BMS690514); N-(3,4-Dichloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(3aα,5β,6aα)-octahidro-2-metilciclopenta[c]pirrol-5-il]metoxi]-4-quinazolinamina (XL647, CAS 781613-23-8); 4-Metil-3-[[1-metil-6-(3-piridinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]amino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-benzamida (BHG712, CAS 940310-85-0); y Aflibercept (Eylea®).

Anticuerpos anti-VEGF de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, un anticuerpo monoclonal que se une al mismo epítipo que el anticuerpo monoclonal anti-VEGF A4.6.1 producido por el hibridoma ATCC HB 10709; un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-VEGF generado de acuerdo con Presta et al. (1997) Cancer Res. 57: 4593-4599. En una realización, el anticuerpo anti-VEGF es Bevacizumab (BV), también conocido como rhuMAB VEGF o AVASTIN®. Comprende regiones marco IgG1 humanas mutadas y regiones determinantes de la complementariedad de unión a antígeno del anticuerpo monoclonal anti-hVEGF murino A.4.6.1 que bloquea la unión de VEGF humano a sus receptores. Bevacizumab y otros anticuerpos anti-VEGF humanizados se describen adicionalmente en la patente U.S. No. 6.884.879 emitida el 26 de febrero de 2005. Los anticuerpos adicionales incluyen los anticuerpos de la serie G6 o B20 (por ejemplo, G6-31, B20-4.1), como se describe en la Publicación PCT No. WO2005/012359, Publicación PCT No. WO2005/044853. Para anticuerpos adicionales, véase la patente U.S. Nos. 7,060,269, 6,582,959, 6,703,020, 6,054,297; WO98/45332; WO 96/30046; WO94/10202; EP 0666868B1; Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. Nos. 2006009360, 20050186208, 20030206899, 20030190317, 20030203409 y 20050112126; y Popkov et al., Journal of Immunological Methods 288: 149-164 (2004). Otros anticuerpos incluyen aquellos que se unen a un epítipo funcional en VEGF humano que comprende los residuos F17, M18, D19, Y21, Y25, Q89, 191, K101, E103 y C104 o, alternativamente, que comprenden los residuos F17, Y21, Q22, Y25, D63, 183 y Q89.

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 descrita aquí, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se usa en combinación con un inhibidor de PI3K. En una realización, el inhibidor de PI3K es un inhibidor de las isoformas delta y gamma de PI3K. Inhibidores de ejemplo de PI3K que pueden usarse en combinación se describen en, por ejemplo, WO 2010/036380; WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556. Ejemplos de inhibidores de PI3K que pueden usarse en combinación incluyen, por ejemplo, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, Sanofi XL147, XL756, XL147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101, CAL 263, SF1126, PX-886 y un inhibidor dual de PI3K (por ejemplo, Novartis BEZ235).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 descrita aquí, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se usa en combinación con un inhibidor de mTOR, por ejemplo, uno o más inhibidores de mTOR elegidos entre uno o más de rapamicina, temsirolimus (TORISEL®), AZD8055, BEZ235, BGT226, XL765, PF-4691502, GDC0980, SF1126, OSI-027, GSK1059615, KU -0063794, WYE-354, Palomid 529 (P529), PF-04691502 o PKI-587, ridaforolimus (formalmente conocido como deferolimus, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-dihidroxi-19,30-dimetoxi-15,17,21,29,35-hexametil-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-azatricyclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-il]propil]-2-metoxiciclohexil dimetilfosfnato, también conocido como AP23573 y MK8669, y divulgado en la publicación PCT No. WO 03/064383); everolimus (Afinitor® o RAD001); rapamicina (AY22989, Sirolimus®); simapimod (CAS 164301-51-3); emsirolimus, (5-{2,4-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metoxifenil)metanol (AZD8055); 2-Amino-8-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(6-metoxi-3-piridinil)-4-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (PF04691502, CAS 1013101-36-4); y N²-[1,4-dioxo-4-[[4-(4-oxo-8-fenil-4H-1-benzopiran-2-il)morfolinio-4-il]metoxi]butil]-L-arginilglicil-L-α-aspartil-L-serina-, sal interna (SF1126, CAS 936487-67-1) y XL765.

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 descrita aquí, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se usa en combinación con un inhibidor de BRAF, por ejemplo, GSK2118436, RG7204, PLX4032, GDC-0879, PLX4720 y tosilato de sorafenib (Bay 43-9006).

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 descrita aquí, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1,

anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se usa en combinación con un inhibidor de MEK. En algunas realizaciones, la combinación del anticuerpo anti-LAG-3 y el inhibidor de MEK se usa para tratar un cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito aquí). En algunas realizaciones, el cáncer tratado con la combinación se selecciona de un melanoma, un cáncer colorrectal, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un

5 cáncer de páncreas, una malignidad hematológica o un carcinoma de células renales. En ciertas realizaciones, el cáncer incluye una mutación BRAF (por ejemplo, una mutación BRAF V600E), un tipo silvestre BRAF, un tipo silvestre KRAS o una mutación KRAS activadora. El cáncer puede estar en una etapa temprana, intermedia o tardía. Cualquier inhibidor de MEK puede usarse en combinación, incluidos, pero no limitados a, ARRY-142886, G02442104 (también conocido como GSK1120212), RDEA436, RDEA119/BAY 869766, AS703026, G00039805 (también conocido como

10 AZD6244 orselumetinib), BIX 02188, BIX 02189, CI-1040 (PD-184352), PD0325901, PD98059, U0126, GDC-0973 (Metanona, [3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil][3-hidroxi-3-(25)-2-piperidinil-1-azetidini]-), G-38963, G02443714 (también conocido como AS703206), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Se divulgan ejemplos adicionales de inhibidores de MEK en WO 2013/019906, WO 03/077914, WO 2005/121142, WO 2007/04415, WO 2008/024725 y WO 2009/085983.

15 En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se usa en combinación con uno, dos o todos de oxaliplatino, leucovorina o 5-FU (por ejemplo, un cotratamiento con FOLFOX). Alternativamente o en combinación, la combinación incluye además un inhibidor de VEGF (por ejemplo, un inhibidor de VEGF como se divulga aquí). En algunas realizaciones, la combinación del anticuerpo anti-LAG-3, el co-tratamiento con FOLFOX y el inhibidor de VEGF

20 se usan para tratar un cáncer (por ejemplo, un cáncer descrito aquí). En algunas realizaciones, el cáncer tratado con la combinación se selecciona de un melanoma, un cáncer colorrectal, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer de páncreas, una malignidad hematológica o un carcinoma de células renales. El cáncer puede estar en una etapa temprana, intermedia o tardía.

25 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 descrita aquí, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se usa en combinación con un inhibidor de JAK2, por ejemplo, CEP-701, INCB18424, CP-690550 (tasocitinib).

30 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita aquí, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se usa en combinación con paclitaxel o un agente de paclitaxel, por ejemplo, TAXOL®, paclitaxel unido a proteínas (por ejemplo, ABRAXANE®). Agentes de paclitaxel de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas (ABRAXANE, comercializado por Abraxis Bioscience), paclitaxel unido a ácido docosahexaenoico (DHA-paclitaxel, Taxoprexina, comercializado por Protarga), paclitaxel unido a poliglutamato (PG-paclitaxel, paclitaxel poliglumex, CT-2103, XYOTAX, comercializado por Cell Therapeutic), el profármaco activado por tumor (TAP),

35 ANG105 (Angiopep-2 unido a tres moléculas de paclitaxel, comercializado por ImmunoGen), paclitaxel-EC-1 (unido a paclitaxel al péptido que reconoce erbB2 EC-1; véase Li et al., Biopolymers (2007) 87: 225-230), y paclitaxel conjugado con glucosa (por ejemplo, 2'-paclitaxel metil 2-glucopiranosil succinato, véase Liu et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007) 17: 617-620).

40 La radioterapia se puede administrar a través de uno de varios métodos, o una combinación de métodos, que incluyen, sin limitación, radioterapia de haz externo, radioterapia interna, radiación de implante, radiocirugía estereotáctica, radioterapia sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial permanente o temporal. El término "braquiterapia" se refiere a la radioterapia administrada por un material radiactivo espacialmente confinado insertado en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro sitio de enfermedad proliferativa del tejido. El término pretende, sin limitación, incluir la exposición a isótopos radiactivos (por ejemplo, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, e

45 isótopos radiactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para su uso como acondicionador celular de la presente divulgación incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitativo, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como fuente sólida, I-125 como fuente sólida u otros radionúclidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radioactivo también puede ser un fluido hecho de cualquier solución de radionúclidos, por ejemplo, una solución de I-125 o I-131,

50 o se puede producir un fluido radioactivo usando una suspensión de un fluido adecuado que contiene pequeñas partículas de radionúclidos sólido, tales como Au-198, Y-90. Además, los radionúclidos pueden estar incorporados en un gel o microesferas radiactivas.

55 Las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se pueden administrar en combinación con uno o más de las modalidades existentes para el tratamiento del cáncer, que incluyen, pero no se limitan a: cirugía; radioterapia (por ejemplo, terapia de haz externo que implica radioterapia conformada tridimensional donde se diseña el campo de radiación, radiación local (por ejemplo, radiación dirigida a un objetivo u órgano preseleccionado) o radiación focalizada). La radiación enfocada se puede seleccionar del grupo que consiste en radiocirugía estereotáctica, radiocirugía estereotáctica fraccionada y radioterapia de intensidad modulada. La radiación enfocada puede tener una

60 fuente de radiación seleccionada del grupo que consiste en un haz de partículas (protón), cobalto-60 (fotón) y un acelerador lineal (rayos X), por ejemplo, como se describe en el documento WO 2012/177624.

En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se usa con un anticuerpo contra un receptor similar a la inmunoglobulina de células asesinas (también denominado en el presente documento como un "anticuerpo anti-KIR"), un anticuerpo pan-KIR, un anticuerpo anti-NKG2D y un anticuerpo anti-MICA. En ciertas realizaciones, la combinación de molécula de anticuerpo anti-LAG-3, molécula de anticuerpo anti-PD-1 y anticuerpo anti-KIR, anticuerpo pan-KIR, anticuerpo anti-MICA o anticuerpo anti-NKG2D descritos en el presente documento se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en el presente documento (por ejemplo, un tumor sólido, por ejemplo, un tumor sólido avanzado).

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se usa con una inmunoterapia celular (por ejemplo, Provenge (por ejemplo, Sipuleucel)), y opcionalmente en combinación con ciclofosfamida. En ciertas realizaciones, la combinación de molécula de anticuerpo anti-LAG-3, molécula de anticuerpo anti-PD-1, Provenge y/o ciclofosfamida se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en el presente documento (por ejemplo, un cáncer de próstata, por ejemplo, un cáncer de próstata avanzado).

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se usa con una vacuna, por ejemplo, una vacuna contra el carcinoma renal de células dendríticas (DC-RCC). En ciertas realizaciones, la combinación de molécula de anticuerpo anti-LAG-3, molécula de anticuerpo anti-PD-1 y/o la vacuna DC-RCC se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer como se describe en el presente documento (por ejemplo, un carcinoma renal, por ejemplo, carcinoma metastásico de células renales (RCC)).

En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se usa en combinación con quimioterapia para tratar un cáncer de pulmón, por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se usa con terapia doblete de platino para tratar el cáncer de pulmón.

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se usa para tratar un cáncer renal, por ejemplo, carcinoma de células renales (RCC) o RCC metastásico. La molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se puede administrar en combinación con uno o más de: una estrategia basada en el sistema inmune (por ejemplo, interleucina-2 o interferón- α), un agente direccionado (por ejemplo, un inhibidor de VEGF tal como un anticuerpo monoclonal a VEGF); un inhibidor de la tirosina quinasa VEGF tal como sunitinib, sorafenib, axitinib y pazopanib; un inhibidor de ARNi), o un inhibidor de un mediador corriente abajo de la señalización de VEGF, por ejemplo, un inhibidor del objetivo mamífero de rapamicina (mTOR), por ejemplo, everolimus y temsirolimus.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), descrito aquí para el tratamiento del cáncer de páncreas incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico, por ejemplo, paclitaxel o un agente de paclitaxel (por ejemplo, una formulación de paclitaxel tal como TAXOL, una formulación de paclitaxel de nanopartículas estabilizadas con albúmina (por ejemplo, ABRAXANE) o una formulación liposomal de paclitaxel); gemcitabina (por ejemplo, gemcitabina sola o en combinación con AXP107-11); otros agentes quimioterapéuticos tales como oxaliplatino, 5-fluorouracilo, capecitabina, rubitecán, clorhidrato de epirubicina, NC-6004, cisplatino, docetaxel (por ejemplo, TAXOTERE), mitomicina C, ifosfamida; interferón inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, erlotinib, panitumumab, cetuximab, nimotuzumab); inhibidor del receptor HER2/neu (por ejemplo, trastuzumab); inhibidor de quinasa dual (por ejemplo, bosutinib, saracatinib, lapatinib, vandetanib); por ejemplo inhibidor de multiquinasa, sorafenib, sunitinib, XL184, pazopanib); inhibidor de VEGF (por ejemplo, bevacizumab, AV-951, brivanib); radioinmunoterapia (por ejemplo, XR303); vacuna contra el cáncer (por ejemplo, GVAX, péptido survivina); inhibidor de COX-2 (por ejemplo, celecoxib); Inhibidor del receptor de IGF-1 (por ejemplo, AMG 479, MK-0646); inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus, temsirolimus); Inhibidor de IL-6 (por ejemplo, CNTO 328); inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, P276-00, UCN-01); compuesto Dirigido al Metabolismo de Energía Alterada (AEMD) (por ejemplo, CPI-613); inhibidor de HDAC (por ejemplo, vorinostat); agonista del receptor TRAIL 2 (TR-2) (por ejemplo, conatumumab); inhibidor de MEK (por ejemplo, AS703026, selumetinib, GSK1120212); inhibidor de la quinasa dual Raf/MEK (por ejemplo, RO5126766); inhibidor de señalización de muesca (por ejemplo, MK0752); proteína de fusión anticuerpo-anticuerpo monoclonal (por ejemplo, L191L2); curcumina, Inhibidor de HSP90 (por ejemplo, tanespimicina, STA-9090); rIL-2; denileukin diftotox; inhibidor de topoisomerasa 1 (por ejemplo, irinotecan, PEP02); estatina (por ejemplo, simvastatina); inhibidor del factor VIIa (por ejemplo, PCI-27483); inhibidor de AKT (por ejemplo, RX-0201); profármaco activado por hipoxia (por ejemplo, TH-302); clorhidrato de metformina, inhibidor de la gamma-secretasa (por ejemplo, RO4929097); inhibidor de ribonucleótido reductasa (por ejemplo, 3-AP); inmunotoxina (por ejemplo, HuC242-DM4); Inhibidor de PARP (por ejemplo, KU-0059436, veliparib); Inhibidor de CTLA-4 (por ejemplo, CP-675,206, ipilimumab); terapia con Adv-tk; inhibidor de proteasoma (por ejemplo, bortezomib (Velcade), NPI-0052); tiazolidinediona (por ejemplo, pioglitazona); NPC-1C; inhibidor de Aurora quinasa (por ejemplo, R763/AS703569), inhibidor de CTGF (por ejemplo, FG-3019); siG12D LODER; y radioterapia (por ejemplo, tomoterapia, radiación estereotáctica, terapia de protones), cirugía y una combinación de las mismas. En ciertas realizaciones, se puede usar una combinación de paclitaxel o un agente de paclitaxel y gemcitabina con las moléculas de anticuerpo anti-PD-1 descritas en este documento.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico, por ejemplo, etopósido, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, irinotecán, topotecán, gemcitabina, SN-38 liposomal, bendamustina, temozolomida, belotecán, NK012, FR901228, flavopiridol); inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab); inhibidor de multiquinasa (por ejemplo, sorafenib, sunitinib); inhibidor de VEGF (por ejemplo, bevacizumab, vandetanib); vacuna contra el cáncer (por ejemplo, GVAX); inhibidor de Bcl-2 (por ejemplo, Oblimersen sódico, ABT-263); inhibidor del proteasoma (por ejemplo, Bortezomib (Velcade), NPI-0052), paclitaxel o un agente de paclitaxel; docetaxel; inhibidor del receptor IGF-1 (por ejemplo, AMG 479); Inhibidor de HGF/SF (por ejemplo, AMG 102, MK-0646); cloroquina; inhibidor de la Aurora quinasa (por ejemplo, MLN8237); radioinmunoterapia (por ejemplo, TF2); inhibidor de HSP90 (por ejemplo, Tanespimicina, STA-9090); inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus); Anticuerpo biespecífico de Ep-CAM/CD3 (por ejemplo, MT110); inhibidor de CK-2 (por ejemplo, CX-4945); inhibidor de HDAC (por ejemplo, Belinostat); antagonista de SMO (por ejemplo, BMS 833923); vacuna contra el cáncer de péptidos, y radioterapia (por ejemplo, radioterapia de intensidad modulada (IMRT), radioterapia hipofraccionada, radioterapia guiada por hipoxia), cirugía y sus combinaciones.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico, por ejemplo, vinorelbina, cisplatino, docetaxel, pemetrexed disódico, etopósido, gemcitabina, carboplatino, SN-38 liposomal, TLK286, temozolomida, topotecán, pemetrexed disódico, azacitidina, irinotecán, tegafur-gimeracil-oteracil potasio, sapacitabina); inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab, necitumumab, PF-00299804, nimotuzumab, RO5083945), inhibidor de MET (por ejemplo, PF-02341066, ARQ 197), inhibidor de PI3K (por ejemplo, XL7, GDC-0941), inhibidor de la quinasa dual Raf/MEK (por ejemplo, RO5126766), inhibidor de quinasa dual PI3K/mTOR (por ejemplo, XL765), inhibidor de SRC (por ejemplo, dasatinib), inhibidor dual (por ejemplo, BIBW 2992, GSK1363089, ZD6474, AZD0530, AG-013736, lapatinib, MEHD7945A, linifanib), inhibidor de multiquinasa sorafenib, sunitinib, pazopanib, AMG 706, XL184, MGCD265, BMS-690514, R935788), inhibidor de VEGF (por ejemplo, endostar, endostatin, bevacizumab, cediranib, BIBF 1120, axitinib, tivozanib, AZD2171), vacuna contra el cáncer (por ejemplo vacuna de liposoma BLP25, GVAX, ADN recombinante y adenovirus que expresa la proteína L523S), inhibidor de Bcl-2 (por ejemplo, oblimersen sódico), inhibidor de proteasoma (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib, NPI-0052, MLN9708), paclitaxel o un agente de paclitaxel, docetaxel, inhibidor del receptor IGF-1 (por ejemplo, cixutumumab, MK-0646, OSI 906, CP-751,871, BIIB022), hidroxiclороquina, inhibidor de HSP90 (por ejemplo, tanespimicina, STA-9090, AUY922, XL888), inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus, temsirolimus, ridaforolimus), anticuerpo biespecífico de Ep-CAM/CD3 (por ejemplo, MT110), inhibidor de CK-2 (por ejemplo, CX-4945), inhibidor de HDAC (por ejemplo, MS 275, LBH589, vorinostat, ácido valproico, FR901228), inhibidor de DHFR (por ejemplo, pralatrexato), retinoide (por ejemplo, bexaroteno, tretinoína), conjugado de anticuerpo-fármaco (por ejemplo, SGN-15), bisfosfonato (por ejemplo, ácido zoledrónico), vacuna contra el cáncer (por ejemplo, belagenpumatucl-L), heparina de bajo peso molecular (LMWH) (por ejemplo, tinzaparina, enoxaparina), GSK1572932A, melatonina, talactoferrina, dimesna, inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo, amrubicina, etopósido, karenitecina), nelfinavir, cilengitida, inhibidor de ErbB3 (por ejemplo, MM-121, U3-1287), inhibidor de survivina (por ejemplo, YM155, LY2181308), mesilato de eribulina, inhibidor de COX-2 (por ejemplo, celecoxib), pegfilgrast, inhibidor de la quinasa 1 tipo polo (por ejemplo, BI 6727), agonista del receptor 2 TRAIL (TR-2) (por ejemplo, CS-1008), conjugado de péptido CNGRC (SEQ ID NO: 293)-TNF alfa, dicloroacetato (DCA), inhibidor de HGF (por ejemplo, SCH 900105), SAR240550, agonista de PPAR-gamma (por ejemplo, CS-7017), inhibidor de gamma-secretasa (por ejemplo, RO4929097), terapia epigenética (por ejemplo, 5-azacitidina), nitroglicerina, inhibidor de MEK (por ejemplo, AZD6244), inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, UCN-01), colesterol-Fusl, agente antitubulina (por ejemplo, E7389), inhibidor de farnesil-OH-transferasa (por ejemplo, lonafanib), inmunotoxina (por ejemplo, BB-10901, SS1 (dsFv) PE38), fondaparinux, agente disruptor vascular (por ejemplo, AVE8062), inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, MDX-1105, MDX-1106), beta-glucano, NGR-hTNF, EMD 521873, Inhibidor de MEK (por ejemplo, GSK1120212), análogo de epotilona (por ejemplo, Ixabepilona), inhibidor del huso de la quinesina (por ejemplo, 4SC-205), agente de direccionamiento de los telómeros (por ejemplo, KML-001), inhibidor de la ruta P70 (por ejemplo, LY2584702), inhibidor de AKT (por ejemplo, MK-2206), inhibidor de la angiogénesis (por ejemplo, lenalidomida), inhibidor de la señalización de la muesca (por ejemplo, OMP-21M18), radioterapia, cirugía y combinaciones de los mismos.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para el tratamiento del cáncer de ovario incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, paclitaxel o un agente de paclitaxel; docetaxel; carboplatino; gemcitabina; doxorubicina; topotecán; cisplatino; irinotecán, TLK286, ifosfamida, olaparib, oxaliplatino, melfalan, pemetrexed disódico, SJG-136, ciclofosfamida, etopósido, decitabina); antagonista de la grelina (por ejemplo, AEZS-130), inmunoterapia (por ejemplo, APC8024, oregovomab, OPT-821), inhibidor de la tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, erlotinib), inhibidor dual (por ejemplo, E7080), inhibidor de multiquinasa (por ejemplo, AZD0530, JI-101, sorafenib, sunitinib, pazopanib), ON 01910.Na), inhibidor de VEGF (por ejemplo, bevacizumab, BIBF 1120, cediranib, AZD2171), inhibidor de PDGFR (por ejemplo, IMC-3G3), paclitaxel, inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo, karenitecina,

irinotecán), inhibidor de HDAC (por ejemplo, valproato, vorinostat), inhibidor del receptor de folato (por ejemplo, farletuzumab), inhibidor de angiopoyetina (por ejemplo, AMG 386), análogo de epotilona (por ejemplo, ixabepilona), inhibidor de proteasoma (por ejemplo, carfilzomib), inhibidor del receptor de IGF-1 (por ejemplo, OSI 906, AMG 479), inhibidor de PARP (por ejemplo, veliparib, AG014699, iniparib, MK-4827), inhibidor de Aurora quinasa (por ejemplo, MLN8237, ENMD-2076), inhibidor de la angiogénesis (por ejemplo, lenalidomida), inhibidor de DHFR (por ejemplo, pralatrexato), agnet radioinmunoterapéutico (por ejemplo, Hu3S193), estatina (por ejemplo, lovastatina), inhibidor de topoisomerasa 1 (por ejemplo, NKTR-102), vacuna contra el cáncer (por ejemplo, vacuna de péptidos largos sintéticos p53, vacuna autóloga OC-DC), inhibidor de mTOR (por ejemplo, temsirolimus, everolimus), inhibidor de BCR/ABL (por ejemplo, imatinib), antagonista del receptor ET-A (por ejemplo, ZD4054), agonista del receptor 2 TRAIL (TR-2) (por ejemplo, CS-1008), inhibidor de HGF/SF (por ejemplo, AMG 102), EGEN-001, inhibidor de la quinasa 1 tipo polo (por ejemplo, BI 6727), inhibidor de la gamma-secretasa (por ejemplo, RO4929097), inhibidor de Wee-1 (por ejemplo, MK-1775), agente antitubulina (por ejemplo, Vinorelbina, E7389), inmunotoxina (por ejemplo, Denileucina diftotox), SB-485232, agente disruptor vascular (por ejemplo, AVE8062), inhibidor de la integrina (por ejemplo, EMD 525797), inhibidor del huso de la kinesina (por ejemplo, 4SC-205), revlimid, inhibidor de HER2 (por ejemplo, MGAH22), inhibidor de ErrB3 (por ejemplo, MM-121), radioterapia; y combinaciones de los mismos.

En una realización de ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se usa para tratar un mieloma, solo o en combinación con uno o más de: quimioterapia u otros agentes anticancerígenos (por ejemplo, análogos de talidomida, por ejemplo, lenalidomida), HSCT (Cook, R. (2008) *J Manag Care Pharm.* 14 (7 Suppl) : 19-25), un anticuerpo anti-TIM3 (Hallett, WHD et al. (2011) *J of American Society for Blood and Marrow Transplantation* 17 (8): 1133-145), células dendríticas pulsadas por antígeno tumoral, fusiones (por ejemplo, electrofusiones) de células tumorales y células dendríticas, o vacunación con idiotipo de inmunoglobulina producida por células plasmáticas malignas (revisado en Yi, Q. (2009) *Cancer J.* 15 (6): 502-10).

En aún otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), se usa para tratar un cáncer renal, por ejemplo, carcinoma de células renales (RCC) o RCC metastásico. La molécula de anticuerpo anti-PD-1 puede administrarse en combinación con uno o más de: una estrategia basada en el sistema inmune (por ejemplo, interleucina-2 o interferón- α), un agente direccionado (por ejemplo, un inhibidor de VEGF tal como un anticuerpo monoclonal a VEGF, por ejemplo, bevacizumab (Rini, BI et al. (2010) *J. Clin. Oncol.* 28 (13): 2137-2143)); un inhibidor de la tirosina quinasa VEGF tal como sunitinib, sorafenib, axitinib y pazopanib (revisado en Pal, S.K. et al. (2014) *Clin. Advances in Hematology & Oncology* 12 (2): 90-99)); un inhibidor de ARNi, o un inhibidor de un mediador corriente abajo de la señalización de VEGF, por ejemplo, un inhibidor del objetivo mamífero de rapamicina (mTOR), por ejemplo, everolimus y temsirolimus (Hudes, G. et al. (2007) *N. Engl. J. Med.* 356 (22): 2271-2281, Motzer, RJ et al. (2008) *Lancet* 372: 449-456).

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (AML) de acuerdo con la divulgación incluye, pero no se limita a, un quimioterapéutico (por ejemplo, citarabina, hidroxiaurea, clofarabina, melfalan, tiotepa, fludarabina, busulfano, etopósido, cordicepina, pentostatina, capecitabina, azacitidina, ciclofosfamida, cladribina, topotecán), inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de BCR/ABL (por ejemplo, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, inhibidor dual (por ejemplo, dasatinib, bosutinib), inhibidor de multiquinasas (por ejemplo, DCC-2036, ponatinib, sorafenib, sunitinib, RGB-286638)), interferón alfa, esteroides, agente apoptótico (por ejemplo, omacetaxina mepesuccinat), inmunoterapia (por ejemplo, células T alogénicas de memoria CD4 + tipo Th1/anti-CD3/anti-CD28 unidos a micropartículas, células asesinas inducidas por citocinas autólogas (CIK), AHN-12), agente de direccionamiento CD52 (por ejemplo, alemtuzumab), inhibidor de HSP90 (por ejemplo, tanespimicina, STA-9090, AU922, XL888), inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus), antagonista de SMO (por ejemplo, BMS 833923), inhibidor de ribonucleótido reductasa (por ejemplo, 3-AP), inhibidor de JAK-2 (por ejemplo, INCB018424), hidroxiclороquina, retinoide (por ejemplo, Fenretinida), inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, UCN-01), Inhibidor de HDAC (por ejemplo, Belinostat, vorinostat, JNJ-26481585), inhibidor de PARP (por ejemplo, Veliparib), antagonista de MDM2 (por ejemplo, RO5045337), inhibidor de la Aurora B quinasa (por ejemplo, TAK-901), radioinmunoterapia (por ejemplo, anticuerpo anti-CD33 marcado con actinio-225 HuM195), inhibidor de Hedgehog (por ejemplo, PF-04449913), inhibidor de STAT3 (por ejemplo, OPB-31121), KB004, vacuna contra el cáncer (por ejemplo, AG858), trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, radioterapia y sus combinaciones.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (CLL) incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, fludarabina, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, clorambucil, bendamustina, clorambucilo, busulfano, gemcitabina, melfalan, pentostatina, 5-mitoxan, 5-mitoxan, 5-mitoxan, 5 azacitidina, pemetrexed disódico), inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de EGFR (por ejemplo, erlotinib), inhibidor de BTK (por ejemplo, PCI-32765), inhibidor de multiquinasas (por ejemplo, MGCD265, RGB-286638), agente de direccionamiento a CD-20 (por ejemplo, rituximab, ofatumumab, RO5072759, LFB-R603), agente de direccionamiento a CD52 (por ejemplo, alemtuzumab), prednisolona, darbeopetina alfa, lenalidomida, inhibidor de Bcl-2 (por ejemplo, ABT-263), inmunoterapia (por ejemplo, células T alogénicas de memoria CD4+ tipo Th1 /anti-CD3/anti-CD28 unidas a

micropartículas, células asesinas inducidas por citocina autóloga (CIK)), Inhibidor de HDAC (por ejemplo, Vorinostat, ácido valproico, LBH589, JNJ-26481585, AR-42), inhibidor de XIAP (por ejemplo, AEG35156), agente de direccionamiento a CD-74 (por ejemplo, Milatuzumab), inhibidor de mTOR (por ejemplo, Everolimus), AT-101, inmunotoxina (por ejemplo, CAT-8015, anti-Tac(Fv)-PE38 (LMB-2)), agente de direccionamiento a CD37 (por ejemplo, TRU-016), radioinmunoterapia (por ejemplo, 131-tositumomab), hidroxicloroquina, perifosina, inhibidor de SRC (por ejemplo, dasatinib), talidomida, inhibidor delta PI3K (por ejemplo, CAL-101), retinoide (por ejemplo, fenretinida), antagonista de MDM2 (por ejemplo, RO5045337), plerixafor, inhibidor de la Aurora quinasa (por ejemplo, MLN8237, TAK-901), inhibidor de proteasoma (por ejemplo, bortezomib), agente de direccionamiento a CD-19 (por ejemplo, MEDI-551, MOR208), inhibidor de MEK (por ejemplo, ABT-348), inhibidor de JAK-2 (por ejemplo, INCB018424), profármaco activado por hipoxia (por ejemplo, TH-302), paclitaxel o un agente de paclitaxel, inhibidor de HSP90, inhibidor de AKT (por ejemplo, MK2206), inhibidor de HMG-CoA (por ejemplo, simvastatina), GNKG186, radioterapia, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre y una combinación de los mismos.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (ALL) incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, prednisolona, dexametasona, vincristina, asparaginasa, daunorrubicina, ciclofosfamida, citarabina, etopósido, tioguanina, mercaptopurina, clomalfanrabina, liposufanamina, liposufanamina, lipoaulfancina, liposofanrabina, etopósido, capecitabina, decitabina, azacitidina, topotecán, temozolomida), inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de BCR/ABL (por ejemplo, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, inhibidor de múltiples quinasas (por ejemplo, sorafenib)), agente de direccionamiento a CD-20 (por ejemplo, rituximab), agente de direccionamiento a CD52 (por ejemplo, alemtuzumab), inhibidor de HSP90 (por ejemplo, STA-9090), inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus, rapamicina), inhibidor de JAK-2 (por ejemplo, INCB018424), inhibidor del receptor HER2/neu (por ejemplo, trastuzumab), inhibidor del proteasoma (por ejemplo, bortezomib), metotrexato, asparaginasa, agente de direccionamiento a CD-22 (por ejemplo, epratuzumab, inotuzumab), inmunoterapia (por ejemplo, células asesinas inducidas por citocinas autólogas (CIK), AHN-12), blinatumomab, inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, UCN-01), agente de direccionamiento a CD45 (por ejemplo, BC8), antagonista de MDM2 (por ejemplo, RO5045337), inmunotoxina (por ejemplo, CAT-8015, DT2219ARL), inhibidor de HDAC (por ejemplo, JNJ-26481585), JVRS-100, paclitaxel o un agente de paclitaxel, inhibidor de STAT3 (por ejemplo, OPB-31121), inhibidor de PARP (por ejemplo, veliparib), EZN-2285, radioterapia, esteroides, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre o una combinación de los mismos.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML) incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, citarabina, daunorrubicina, idarubicina, clofarabina, decitabina, vosaroxina, azacitidina, clofarabina, ribavirina, CPX-351, treosulfán, elacitarabina, azacitidina), inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de BCR/ABL (por ejemplo, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, inhibidor de multiquinasa (por ejemplo, midostaurina, SU 11248, quizartinib, sorafenib)), inmunotoxina (por ejemplo, gemtuzumab, ozogamicina) proteína de fusión DT388IL3, inhibidor de HDAC (por ejemplo, vorinostat, LBH589), plerixafor, inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus), inhibidor de SRC (por ejemplo, dasatinib), inhibidor de HSP90 (por ejemplo, STA-9090), retinoide (por ejemplo, bexaroteno, inhibidor de la Aurora quinasa (por ejemplo, BI 811283), inhibidor de JAK-2 (por ejemplo, INCB018424), inhibidor de la quinasa tipo polo (por ejemplo, BI 6727), cenersen, agente de direccionamiento a CD45 (por ejemplo, BC8), inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, UCN-01), antagonista de MDM2 (por ejemplo, RO5045337), inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus), LY573636-sodio, ZRx-101, MLN4924, lenalidomida, inmunoterapia (por ejemplo, AHN-12), diclorhidrato de histamina, radioterapia, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre y una combinación de los mismos.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para el tratamiento del mieloma múltiple (MM) incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, melfalan, amifostina, ciclofosfamida, doxorubicina, clofarabina, bendamustina, fludarabina, adriamicina, SyB L-0501), talidomida, lenalidomida, dexametasona, prednisona, pomalidomida, inhibidor del proteasoma (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib, MLN9708), vacuna contra el cáncer (por ejemplo, GVAX), agente de direccionamiento a CD-40 (por ejemplo, SGN-40, CHIR-12.12), perifosina, ácido zoledrónico, inmunoterapia (por ejemplo, MAGE-A3, NY-ESO-1, HuMax-CD38), inhibidor de HDAC (por ejemplo, Vorinostat, LBH589, AR-42), aplidina, inhibidor de quinasa dependiente de ciclina (por ejemplo, PD-0332991, dinaciclib), trióxido de arsénico, CB3304, inhibidor de HSP90 (por ejemplo, KW-2478), inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, Inhibidor de EGFR (por ejemplo, Cetuximab), inhibidor de multiquinasa (por ejemplo, AT9283)), inhibidor de VEGF (por ejemplo, bevacizumab), plerixafor, inhibidor de MEK (por ejemplo, AZD6244), IPH2101, atorvastatina, inmunotoxina (por ejemplo, BB-10901), NPI-0052, radioinmunoterapéutico (por ejemplo, itrio Y 90 ibritumomab tiuxetan), inhibidor de STAT3 (por ejemplo, OPB-31121), MLN4924, inhibidor de la Aurora quinasa (por ejemplo, ENMD-2076), IMG901, ACE-041, inhibidor de CK-2 (por ejemplo, CX-4945), radioterapia, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre y una combinación de los mismos.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, sola o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o

anti-TIM-3), para el tratamiento del cáncer de próstata incluye, pero no se limita a, un agente quimioterapéutico (por ejemplo, docetaxel, carboplatino, fludarabina), abiraterona, terapia hormonal (por ejemplo, flutamida, bicalutamida, nilutamida, acetato de ciproterona, ketoconazol, aminoglutetimida, abarelix, degarelix, leuprolida, goserelina, triptorelina, buserelina), inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidor de quinasa dual (por ejemplo, lapatanib), inhibidor de multiquinasa (por ejemplo, sorafenib, sunitinib)), inhibidor de VEGF (por ejemplo, bevacizumab), TAK-700, vacuna contra el cáncer (por ejemplo, BPX-101, PEP223), lenalidomida, TOK-001, inhibidor del receptor de IGF-1 (por ejemplo, cixutumumab), TRC105, inhibidor de la Aurora A quinasa (por ejemplo, MLN8237), inhibidor del proteasoma (por ejemplo, bortezomib), OGX-011, radioinmunoterapia (por ejemplo, HuJ591-GS), inhibidor de HDAC (por ejemplo, ácido valproico, SB939, LBH589), hidroxiclороquina, inhibidor de mTOR (por ejemplo, everolimus), lactato de dovitinib, diindolilmetano, efavirenz, OGX-427, genisteína, IMC-3G3, bafetinib, CP-675,206, radioterapia, cirugía o una combinación de estos.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de HNSCC incluye, pero no se limita a, uno o ambos del Compuesto A8 como se describe en este documento (o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2010/029082) y cetuximab (por ejemplo, Erbitux, comercializado por BMS). En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por ejemplo, el Compuesto A8 o compuesto relacionado con A8) es un modulador de PI3K, por ejemplo, un inhibidor de PI3K. En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por ejemplo, cetuximab) modula, por ejemplo, inhibe, EGFR. En algunas realizaciones, el cáncer tiene o se identifica que tiene niveles elevados o actividad de PI3K o EGFR en comparación con una célula de control o valor de referencia.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para el tratamiento del cáncer gástrico, por ejemplo, cáncer gástrico alto en MSI y/o EBV+, incluye, pero no se limita a, el Compuesto A8 como se describe en este documento (o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2010/029082). En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por ejemplo, el Compuesto A8 o compuesto relacionado con A8) es un modulador de PI3K, por ejemplo, un inhibidor de PI3K. En algunas realizaciones, el cáncer tiene o se identifica que tiene niveles elevados o actividad de PI3K en comparación con una célula de control o valor de referencia.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para el tratamiento del cáncer gástrico, por ejemplo, cáncer gástrico con alto índice de MSI y/o RNF43 inactivado, incluye, pero no se limita a, el Compuesto A28 como se describe en este documento (o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2010/101849). En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por ejemplo, el Compuesto A28 o compuesto relacionado con A28) es un modulador, por ejemplo, inhibidor, de puercoespín. En algunas realizaciones, el cáncer tiene o se identifica que tiene niveles elevados o actividad de puercoespín en comparación con una célula de control o valor de referencia.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para el tratamiento del tumor del estroma GI (GIST), incluye, pero no se limita a, el Compuesto A16 como se describe en este documento (o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO1999/003854). En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por ejemplo, el Compuesto A16 o compuesto relacionado con A16) es un modulador, por ejemplo, inhibidor de una tirosina quinasa. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se determina que tiene, niveles elevados o actividad de una tirosina quinasa en comparación con una célula de control o valor de referencia.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpos anti-LAG-3, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para el tratamiento de NSCLC, por ejemplo, escamoso o adenocarcinoma, incluye, pero no se limita a, uno o ambos del Compuesto A17 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en la Patente U.S. No. 7,767,675 Y 8,420,645) y el Compuesto A23 como se describe en este documento (o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2003/077914). En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A17 o compuesto relacionado con A17) modula, por ejemplo, inhibe, c-MET. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A23 o el compuesto relacionado con A23) modula, por ejemplo, inhibe, Alk. En algunas realizaciones, el cáncer tiene, o se determina que tiene, niveles elevados o actividad de uno o ambos de c-MET o Alk en comparación con una célula de control o valor de referencia. En algunas realizaciones, el cáncer tiene o se identifica que tiene una mutación en EGFR.

Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para el tratamiento del melanoma (por ejemplo, melanoma NRAS) incluye, pero no se limita a, uno o ambos del Compuesto A24 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en las Patentes U.S. Nos. 8,415,355 y 8,685,980) y el Compuesto A34 como se describe en este documento (o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2003/077914). En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A24 o

compuesto relacionado con A24) modula, por ejemplo, inhibe, uno o más de JAK y CDK4/6. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A34 o compuesto relacionado con A34) modula, por ejemplo, inhibe, MEK. En algunas realizaciones, el cáncer tiene o se identifica que tiene niveles elevados o actividad de uno o más de JAK, CDK4/6 y MEK en comparación con una célula de control o valor de referencia.

- 5 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para el tratamiento del melanoma (por ejemplo, melanoma NRAS) incluye, pero no se limita a, uno o ambos del Compuesto A29 como se describe en este documento (o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2011/025927) y el Compuesto A34 como se describe en este documento (o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2003/077914). En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A29 o el compuesto relacionado con A29) modula, por ejemplo, inhibe, BRAF. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A34 o compuesto relacionado con A34) modula, por ejemplo, inhibe, MEK. En algunas realizaciones, el cáncer tiene o se identifica que tiene niveles elevados o actividad de uno o ambos de BRAF y MEK en comparación con una célula de control o valor de referencia.
- 10
- 15 Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para el tratamiento del NSCLC escamoso incluye, pero no se limita a, el Compuesto A5 como se describe en este documento (o un compuesto descrito en la Patente U.S. No. 8,552,002). En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A5 o compuesto relacionado con A5) modula, por ejemplo, inhibe, FGFR. En algunas realizaciones, el cáncer tiene o se identifica que tiene niveles elevados o actividad de FGFR en comparación con una célula de control o valor de referencia.
- 20

- Un ejemplo de agentes terapéuticos adecuados para uso en combinación con las moléculas de anticuerpos anti-LAG-3, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), para el tratamiento del cáncer colorrectal incluye, pero no se limita a, uno o ambos del Compuesto A29 como se describe en este documento (o un compuesto Publicación PCT No. WO2011/025927) y cetuximab (por ejemplo, Erbitux, comercializado por BMS). En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por ejemplo, el Compuesto A29 o el compuesto relacionado con A29) modula, por ejemplo, inhibe, BRAF. En algunas realizaciones, el agente terapéutico (por ejemplo, cetuximab) modula, por ejemplo, inhibe EGFR. En algunas realizaciones, el cáncer tiene o se identifica que tiene niveles elevados o actividad de BRAF o EGFR en comparación con una célula de control o valor de referencia.
- 25
- 30

- Esta divulgación también proporciona un método para tratar el cáncer con el Compuesto A8, cetuximab y una molécula de anticuerpo LAG-3 (opcionalmente en combinación con una molécula de anticuerpo PD-1 o una molécula de anticuerpo TIM-3). En algunas realizaciones, el paciente se trata primero con el Compuesto A8 y cetuximab. Este tratamiento continúa durante una cantidad de tiempo, por ejemplo, una cantidad predeterminada de tiempo, por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 4, 6, 8, 10 o 12 meses. A continuación, se administra la molécula de anticuerpo LAG-3 (opcionalmente en combinación con una molécula de anticuerpo PD-1 o molécula de anticuerpo TIM-3). El anticuerpo LAG-3 puede administrarse opcionalmente en combinación con cetuximab.
- 35

- En algunas realizaciones, el paciente se trata primero con los tres compuestos A8, cetuximab y una molécula de anticuerpo LAG-3 (opcionalmente en combinación con una molécula de anticuerpo PD-1 o molécula de anticuerpo TIM-3). Este tratamiento continúa durante un período de tiempo, por ejemplo, una cantidad predeterminada de tiempo, por ejemplo, aproximadamente 6, 8, 10 o 12 meses. A continuación, el Compuesto A8 y/o cetuximab se puede reducir gradualmente, de modo que la fase de mantenimiento implica el tratamiento con la molécula de anticuerpo LAG-3 (por ejemplo, como monoterapia, o en combinación con una molécula de anticuerpo PD-1 o molécula de anticuerpo TIM-3) pero no Compuesto A8 o cetuximab.
- 40

- En otras realizaciones, los tres compuestos (Compuesto A8, cetuximab y una molécula de anticuerpo LAG-3, opcionalmente en combinación con una molécula de anticuerpo PD-1 o una molécula de anticuerpo TIM-3) se administran secuencialmente al comienzo del tratamiento. Por ejemplo, el Compuesto A8 y cetuximab se pueden administrar primero, como se describió anteriormente. A continuación, la molécula de anticuerpo LAG-3 (opcionalmente en combinación con una molécula de anticuerpo PD-1 o molécula de anticuerpo TIM-3) se agrega al régimen. A continuación, el Compuesto A8 y/o cetuximab se pueden reducir según se describe anteriormente.
- 45
- 50

- Las dosis de ejemplo para los tres (o más) regímenes de agente son las siguientes. La molécula de anticuerpo LAG-3 se puede administrar, por ejemplo, a una dosis de aproximadamente 1 a 40 mg/kg, por ejemplo, 1 a 30 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 5 a 25 mg/kg, aproximadamente 10 a 20 mg/kg, aproximadamente 1 a 5 mg/kg, o aproximadamente 3 mg/kg. En algunas realizaciones, el Compuesto A8 se administra a una dosis de aproximadamente 200-300, 300-400 o 200-400 mg. En algunas realizaciones, el cetuximab se administra a una dosis inicial de 400 mg/m² como una infusión intravenosa de 120 minutos seguido de una infusión semanal de 250 mg/m² durante 60 minutos. En realizaciones, uno o más de la molécula de anticuerpo del Compuesto A8, cetuximab y LAG-3 se administra a una dosis que es más baja que la dosis a la que ese agente se administra típicamente como una monoterapia, por ejemplo, aproximadamente 0-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80% u 80-90% más bajo que la dosis a la que normalmente se administra ese agente como monoterapia. En realizaciones,
- 55
- 60

el uno o más de la molécula de anticuerpo del Compuesto A8, cetuximab y LAG-3 se administra a una dosis que es inferior a la dosis de ese agente mencionada en este párrafo, por ejemplo, aproximadamente 0-10%, 10-20 %, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80% u 80-90% menor que la dosis de ese agente mencionada en este párrafo. En ciertas realizaciones, la concentración del Compuesto A8 que se requiere para lograr la inhibición, por ejemplo, la inhibición del crecimiento es menor cuando el Compuesto A8 se administra en combinación con uno o ambos de la molécula de anticuerpo cetuximab y LAG-3 que cuando el Compuesto A8 se administra individualmente. En ciertas realizaciones, la concentración de cetuximab que se requiere para lograr la inhibición, por ejemplo, inhibición del crecimiento, es menor cuando el cetuximab se administra en combinación con uno o ambos del Compuesto A8 y la molécula de anticuerpo LAG-3 que cuando se administra el cetuximab individualmente. En ciertas realizaciones, la concentración de la molécula de anticuerpo LAG-3 que se requiere para lograr la inhibición, por ejemplo, inhibición del crecimiento, es menor cuando la molécula de anticuerpo LAG-3 se administra en combinación con uno o ambos de cetuximab y el Compuesto A8 que cuando la molécula de anticuerpo LAG-3 se administra individualmente.

Además se divulga en el presente documento un método para tratar el cáncer con las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3, solas o en combinación con otro inmunomodulador (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3) y un agente anticancerígeno direccionado, por ejemplo, un agente que se dirige a una o más proteínas. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 (y opcionalmente otros inmunomoduladores se administran primero, y el agente anticancerígeno dirigido se administra en segundo lugar. El período de tiempo entre la administración de la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 y el agente anticancerígeno dirigido puede ser, por ejemplo, 10, 20 o 30 minutos, 1, 2, 4, 6 o 12 horas, o 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días, o cualquier lapso dentro de este rango. En ciertas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra repetidamente durante un período de tiempo (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 días, o 1, 2, 4, 8, 12, 16, o 20 semanas, o cualquier lapso dentro de este rango) antes de que se administre el agente anticancerígeno direccionado. En otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 y el agente anticancerígeno direccionado se administran sustancialmente al mismo tiempo.

Enfermedades infecciosas

Otros métodos de la divulgación se usan para tratar pacientes que han sido expuestos a toxinas o agentes patógenos particulares. Por consiguiente, otro aspecto de la divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad infecciosa en un sujeto que comprende administrar al sujeto una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, de tal manera que el sujeto sea tratado por la enfermedad infecciosa.

En el tratamiento de la infección (por ejemplo, aguda y/o crónica), la administración de las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 (solas o en combinación con un anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3 molécula) puede combinarse con tratamientos convencionales además de o en lugar de estimular las defensas inmunes del huésped natural contra la infección. Las defensas inmunes del huésped naturales contra la infección incluyen, pero no se limitan a, inflamación, fiebre, defensa del huésped mediada por anticuerpos, defensas del huésped mediadas por linfocitos T, incluida la secreción de linfocinas y células T citotóxicas (especialmente durante la infección viral), lisis mediada por el complemento y opsonización (fagocitosis facilitada) y fagocitosis. La capacidad de las moléculas de anticuerpos anti-LAG-3 para reactivar células T disfuncionales sería útil para tratar infecciones crónicas, en particular aquellas en las que la inmunidad celular es importante para la recuperación completa.

Similar a su aplicación a los tumores como se discutió anteriormente, el bloqueo de LAG-3 mediado por anticuerpos se puede usar solo o como un adyuvante, en combinación con vacunas, para estimular la respuesta inmune a los patógenos, toxinas y autoantígenos. Ejemplos de agentes patógenos para los cuales este enfoque terapéutico puede ser particularmente útil, incluyen agentes patógenos para los cuales actualmente no existe una vacuna efectiva, o agentes patógenos para los cuales las vacunas convencionales son menos que completamente efectivas. Estos incluyen, pero no se limitan a, Hepatitis (A, B y C), Influenza, VIH, Herpes, Giardia, Malaria, Leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa. El bloqueo de LAG-3 es particularmente útil contra infecciones establecidas por agentes tales como el VIH que presentan antígenos alterados en el transcurso de las infecciones. Estos novedosos epítopos se reconocen como extraños en el momento de la administración de LAG-3 antihumano, lo que provoca una fuerte respuesta de células T que no se ve atenuada por las señales negativas a través de LAG-3.

Virus

Para infecciones resultantes de causas virales, las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 (solas o en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3) se pueden combinar mediante aplicación simultánea con, antes o después de la aplicación de terapias estándar para el tratamiento de infecciones virales. Tales terapias estándar varían según el tipo de virus, aunque en casi todos los casos, la administración de suero humano que contiene anticuerpos (por ejemplo, IgA, IgG) específicos para el virus puede ser eficaz.

Algunos ejemplos de virus patógenos que causan infecciones tratables por métodos incluyen hepatitis (A, B o C), virus de la influenza (A, B o C), VIH, virus del herpes (por ejemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV -II, CMV, virus Epstein Barr), adenovirus, flavivirus, ecovirus, rinovirus, virus de coxsackie, comovirus, virus respiratorio sincitial, virus de paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco, poliovirus, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral.

En una realización, la infección es una infección de influenza. La infección por influenza puede provocar fiebre, tos, mialgia, dolor de cabeza y malestar general, que a menudo ocurren en epidemias estacionales. La influenza también se asocia con una serie de trastornos postinfecciosos, tales como encefalitis, miopericarditis, síndrome de Goodpasture y síndrome de Reye. La infección por influenza también suprime las defensas antibacterianas pulmonares normales, de tal manera que los pacientes que se recuperan de la influenza tienen un mayor riesgo de desarrollar neumonía bacteriana. Las proteínas de la superficie viral de la influenza muestran una marcada variación antigénica, resultante de la mutación y la recombinación. Por lo tanto, los linfocitos T citolíticos son el principal vehículo del huésped para la eliminación del virus después de la infección. La influenza se clasifica en tres tipos principales: A, B y C. La influenza A es única porque infecta tanto a humanos como a muchos otros animales (por ejemplo, cerdos, caballos, pájaros y focas) y es la causa principal de la influenza pandémica. Además, cuando una célula está infectada por dos cepas diferentes de influenza A, los genomas de ARN segmentados de dos tipos de virus parentales se mezclan durante la replicación para crear un replicante híbrido, lo que resulta en nuevas cepas epidémicas. La influenza B no se replica en animales y, por lo tanto, tiene menos variación genética y la influenza C tiene un solo serotipo.

La mayoría de las terapias convencionales son paliativos de los síntomas resultantes de la infección, mientras que la respuesta inmune del huésped en realidad elimina la enfermedad. Sin embargo, ciertas cepas (por ejemplo, Influenza A) pueden causar enfermedades más graves y la muerte. La influenza A puede tratarse tanto clínicamente como profilácticamente mediante la administración de inhibidores de aminas cíclicas amantadina y rimantadina, que inhiben la replicación viral. Sin embargo, la utilidad clínica de estos medicamentos es limitada debido a la incidencia relativamente alta de reacciones adversas, su espectro antiviral estrecho (solo influenza A) y la propensión del virus a volverse resistente. La administración de anticuerpos de IgG en suero a las principales proteínas de la superficie de la gripe, la hemaglutinina y la neuraminidasa puede prevenir la infección pulmonar, mientras que se requiere IgA de la mucosa para prevenir la infección del tracto respiratorio superior y la tráquea. El tratamiento actual más efectivo para la influenza es la vacunación con la administración de virus inactivado con formalina o β -propiolactona. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un antígeno o vacuna de influenza.

En otra realización, la infección es una infección por hepatitis, por ejemplo, una infección por hepatitis B o C.

El virus de la hepatitis B (HB-V) es el patógeno transmitido por la sangre más infeccioso conocido. Es una causa importante de hepatitis hepática aguda y crónica y carcinoma hepático, así como de infección crónica de por vida. Después de la infección, el virus se replica en los hepatocitos, que también eliminan el antígeno de superficie HBsAg. La detección de niveles excesivos de HBsAg en suero se utiliza como método estándar para diagnosticar una infección por hepatitis B. Una infección aguda puede resolverse o puede convertirse en una infección crónica persistente. Los tratamientos actuales para el VHB crónico incluyen α -interferón, que aumenta la expresión del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase I en la superficie de los hepatocitos, lo que facilita su reconocimiento por los linfocitos T citotóxicos. Además, los análogos de nucleósidos ganciclovir, famciclovir y lamivudina también han mostrado cierta eficacia en el tratamiento de la infección por VHB en ensayos clínicos. Los tratamientos adicionales para el VHB incluyen α -interferón pegilado, adenovir, entecavir y telbivudina. Si bien la inmunidad pasiva puede conferirse a través de la administración parental de anticuerpos séricos anti-HBsAg, la vacunación con HBsAg inactivado o recombinante también confiere resistencia a la infección. La molécula de anticuerpo anti-LAG-3 (sola o en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3) se puede combinar con tratamientos convencionales para infecciones de hepatitis B para una ventaja terapéutica. En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un antígeno o vacuna contra la hepatitis B, y opcionalmente en combinación con un adyuvante que contiene aluminio.

La infección por el virus de la hepatitis C (HC-V) puede conducir a una forma crónica de hepatitis, lo que resulta en cirrosis. Si bien los síntomas son similares a las infecciones resultantes de la hepatitis B, en claro contraste con HB-V, los huéspedes infectados pueden ser asintomáticos durante 10-20 años. La molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se puede administrar como monoterapia (o en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3), o todo lo anterior se puede combinar con el estándar de atención para la infección por hepatitis C. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se puede administrar con uno o más de Sovaldi (sofosbuvir) Olysio (simeprevir), más ribavirina o interferón pegilado. Aunque los regímenes que incluyen Incivek (telaprevir) o Victrelis (boceprevir) más ribavirina e interferón pegilado también están aprobados, están asociados con un aumento de los efectos secundarios y una mayor duración del tratamiento y, por lo tanto, no se consideran regímenes preferidos.

El tratamiento convencional para la infección por HC-V incluye la administración de una combinación de α -interferón y ribavirina. Una terapia potencial prometedora para la infección por HC-V es el inhibidor de la proteasa telaprevir (VX-960). Los tratamientos adicionales incluyen: anticuerpo anti-PD-1 (por ejemplo, MDX-1106, Medarex), bavituximab (un anticuerpo que se une a la fosfatidilserina fosfolípida aniónica de una manera dependiente de la glucoproteína I B2, Peregrine Pharmaceuticals), anticuerpos E2 de la proteína de cubrimiento viral anti-HPV (por ejemplo, ATL 6865-Ab68 + Ab65, XTL Pharmaceuticals) y Civacir® (inmunoglobulina humana policlonal anti-VHC). Las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 se pueden combinar con uno o más de estos tratamientos para las infecciones de hepatitis C para una ventaja terapéutica. Los inhibidores de la proteasa, polimerasa y NS5A que se pueden usar en combinación con las moléculas de anticuerpos anti-LAG-3 para tratar específicamente la infección por hepatitis C incluyen los descritos en el documento US 2013/0045202.

En otra realización, la infección es un virus de sarampión. Después de una incubación de 9-11 días, los huéspedes infectados con el virus del sarampión desarrollan fiebre, tos, coriza y conjuntivitis. Dentro de 1-2 días, se desarrolla una erupción maculopapular eritematosa, que se extiende rápidamente por todo el cuerpo. Debido a que la infección también suprime la inmunidad celular, el huésped tiene un mayor riesgo de desarrollar superinfecciones bacterianas, que incluyen otitis media, neumonía y encefalomiелitis postinfecciosa. La infección aguda se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas, especialmente en adolescentes desnutridos.

El tratamiento para el sarampión incluye la administración pasiva de IgG humana agrupada, que puede prevenir la infección en sujetos no inmunes, incluso si se administra hasta una semana después de la exposición. Sin embargo, la inmunización previa con virus vivos atenuados es el tratamiento más efectivo y previene la enfermedad en más del 95% de los inmunizados. Como hay un serotipo de este virus, una sola inmunización o infección generalmente brinda protección de por vida contra la infección posterior.

En una pequeña proporción de huéspedes infectados, el sarampión puede convertirse en SSPE, que es un trastorno neurológico progresivo crónico resultante de una infección persistente del sistema nervioso central. El SSPE es causado por variantes clonales del virus del sarampión con defectos que interfieren con el ensamblaje del virión y la gemación. Para estos pacientes, sería deseable la reactivación de las células T con la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 para facilitar la eliminación viral.

En otra realización, la infección es VIH. El VIH ataca a las células CD4⁺, incluidos los linfocitos T, los monocitos-macrófagos, las células dendríticas foliculares y las células de Langerhan, y las células auxiliares/inductoras CD4⁺ se agotan. Como resultado, el huésped adquiere un defecto grave en la inmunidad celular. La infección con VIH produce SIDA en al menos el 50% de las personas y se transmite por contacto sexual, administración de sangre o productos sanguíneos infectados, inseminación artificial con semen infectado, exposición a agujas o jeringas que contienen sangre y transmisión de una madre infectada a lactante durante el parto.

Un huésped infectado con VIH puede ser asintomático o puede desarrollar una enfermedad aguda que se asemeja a la mononucleosis: fiebre, dolor de cabeza, dolor de garganta, malestar y erupción cutánea. Los síntomas pueden progresar a una disfunción inmune progresiva, que incluye fiebre persistente, sudores nocturnos, pérdida de peso, diarrea inexplicada, eccema, psoriasis, dermatitis seborreica, herpes zoster, candidiasis oral y leucoplasia vellosa oral. Las infecciones oportunistas por una serie de parásitos son comunes en pacientes cuyas infecciones se convierten en SIDA.

Los tratamientos para el VIH incluyen terapias antivirales que incluyen análogos de nucleósidos, zidovudina (AZT) sola o en combinación con didanosina o zalcitabina, didesoxiinosina, didesoxicitidina, lamivudina, estavudina; inhibidores de la transcripción reversa tales como delavirdina, nevirapina, lovirida e inhibidores de la proteasa tales como saquinavir, ritonavir, indinavir y nelfinavir. La molécula de anticuerpo anti-LAG-3 (sola o en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3) se puede combinar con tratamientos convencionales para infecciones por VIH para una ventaja terapéutica.

En otra realización, la infección es un citomegalovirus (CMV). La infección por CMV a menudo se asocia con infección persistente, latente y recurrente. El CMV infecta y permanece latente en monocitos y células progenitoras de granulocitos-monocitos. Los síntomas clínicos del CMV incluyen síntomas similares a la mononucleosis (es decir, fiebre, glándulas inflamadas, malestar general) y una tendencia a desarrollar erupciones cutáneas alérgicas a los antibióticos. El virus se transmite por contacto directo. El virus se elimina en la orina, la saliva, el semen y, en menor medida, en otros fluidos corporales. La transmisión también puede ocurrir de una madre infectada a su feto o recién nacido y por transfusión de sangre y trasplantes de órganos. La infección por CMV da como resultado un deterioro general de la inmunidad celular, caracterizada por respuestas blastogénicas deterioradas a mitógenos inespecíficos y antígenos específicos de CMV, capacidad citotóxica disminuida y elevación del número de linfocitos CD8 de linfocitos CD4⁺.

Los tratamientos para la infección por CMV incluyen los antivirales ganciclovir, foscarnet y cidovir, pero estos fármacos típicamente solo se prescriben en pacientes inmunocomprometidos. La molécula de anticuerpo anti-LAG-3 (sola o en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3) se puede combinar con tratamientos convencionales para infecciones por citomegalovirus para obtener una ventaja terapéutica.

En otra realización, la infección es el virus de Epstein-Barr (EBV). El EBV puede establecer infecciones persistentes y latentes y ataca principalmente a las células B. La infección con EBV da como resultado el estado clínico de la mononucleosis infecciosa, que incluye fiebre, dolor de garganta, a menudo con exudado, linfadenopatía generalizada y esplenomegalia. La hepatitis también está presente, la cual puede convertirse en ictericia.

Si bien los tratamientos típicos para las infecciones por EBV son paliativos de los síntomas, el EBV está asociado con el desarrollo de ciertos tipos de cáncer, tales como el linfoma de Burkitt y el cáncer de nasofaringe. Por lo tanto, la eliminación de la infección viral antes del resultado de estas complicaciones sería de gran beneficio. La molécula de anticuerpo anti-LAG-3 (sola o en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3) se puede combinar con tratamientos convencionales para las infecciones por el virus de Epstein-Barr para una ventaja terapéutica.

En otra realización, la infección es el virus del herpes simple (HSV). El HSV se transmite por contacto directo con un huésped infectado. Una infección directa puede ser asintomática, pero típicamente produce ampollas que contienen partículas infecciosas. La enfermedad se manifiesta como ciclos de períodos activos de enfermedad, en los que las lesiones aparecen y desaparecen a medida que el virus infecta latentemente el ganglio nervioso para brotes posteriores. Las lesiones pueden ser en la cara, genitales, ojos y/o manos. En algunos casos, una infección también puede causar encefalitis.

Los tratamientos para las infecciones por herpes están dirigidos principalmente a resolver los brotes sintomáticos e incluyen medicamentos antivirales sistémicos tales como: aciclovir (por ejemplo, Zovirax®), valaciclovir, famciclovir, penciclovir y medicamentos tópicos tales como docosanol (Abreva®), tromantadina y zilactina. La eliminación de infecciones latentes de herpes sería de gran beneficio clínico. La molécula de anticuerpo anti-LAG-3 (sola o en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3) puede combinarse con tratamientos convencionales para infecciones por virus herpes para obtener una ventaja terapéutica.

En otra realización, la infección es el virus linfotrófico T humano (HTLV-1, HTLV-2). El HTLV se transmite por contacto sexual, lactancia o exposición a sangre contaminada. El virus activa un subconjunto de células T_H llamadas células Th1, lo que resulta en su sobreproliferación y sobreproducción de citocinas relacionadas con Th1 (por ejemplo, IFN- γ y TNF- α). Esto a su vez da como resultado una supresión de los linfocitos Th2 y una reducción de la producción de citocinas Th2 (por ejemplo, IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13), lo que provoca una reducción en la capacidad de un huésped infectado para montar una adecuada respuesta inmune a organismos invasores que requieren una respuesta dependiente de Th2 para la limpieza (por ejemplo, infecciones parasitarias, producción de anticuerpos mucosos y humorales).

Las infecciones por HTLV causan infecciones oportunistas que resultan en bronquiectasias, dermatitis y superinfecciones con *Staphylococcus* spp. y *Strongyloides* spp. dando como resultado la muerte por sepsis polimicrobiana. La infección por HTLV también puede conducir directamente a la leucemia/linfoma de células T en adultos y a la enfermedad de la neurona motora superior desmielinizante progresiva conocida como HAM/TSP. La eliminación de las infecciones latentes por HTLV sería de gran beneficio clínico. Las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 (solas o en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3) se pueden combinar con tratamientos convencionales para infecciones por HTLV para una ventaja terapéutica.

En otra realización, la infección es el virus del papiloma humano (HPV). El HPV afecta principalmente a los queratinocitos y se presenta en dos formas: cutánea y genital. Transmisión que se cree que ocurre a través del contacto directo y/o actividad sexual. Tanto la infección cutánea como la infección genital por HPV pueden provocar verrugas e infecciones latentes y, a veces, infecciones recurrentes, que están controladas por la inmunidad del huésped que controla los síntomas y bloquea la aparición de verrugas, pero deja al huésped capaz de transmitir la infección a otros.

La infección con el HPV también puede provocar ciertos tipos de cáncer, tales como el cáncer cervical, anal, vulvar, de pene y orofarínico. No se conocen curas para la infección por HPV, pero el tratamiento actual es la aplicación tópica de Imiquimod, que estimula el sistema inmunitario para atacar el área afectada. La eliminación de las infecciones latentes por HPV sería de gran beneficio clínico. La molécula de anticuerpo anti-LAG-3 (sola o en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3) puede combinarse con tratamientos convencionales para infecciones por HPV para ventaja terapéutica.

Infecciones bacterianas

Algunos ejemplos de bacterias patógenas que causan infecciones tratables por los métodos de la divulgación incluyen sífilis, clamidia, bacterias rickettsiales, micobacterias, estafilococos, estreptococos, neumonococos, meningococos y conococos, *klebsiella*, *proteus*, *serratia*, *pseudomonas*, *legionella*, *difteria*, *salmonella*, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme. La molécula de anticuerpo anti-LAG-3 (sola o en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-TIM-3) puede usarse en combinación con las modalidades de tratamiento existentes para las infecciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, los tratamientos para la sífilis incluyen penicilina (por ejemplo, penicilina G.), tetraciclina, doxiciclina, ceftriaxona y azitromicina.

La enfermedad de Lyme, causada por *Borrelia burgdorferi*, se transmite a los humanos a través de las picaduras de garrapatas. La enfermedad se manifiesta inicialmente como una erupción localizada, seguida de síntomas similares a la gripe, como malestar general, fiebre, dolor de cabeza, rigidez en el cuello y artralgias. Las manifestaciones posteriores pueden incluir artritis migratoria y poliarticular, afectación neurológica y cardíaca con parálisis de los nervios craneales y radiculopatía, miocarditis y arritmias. Algunos casos de enfermedad de Lyme se vuelven persistentes y provocan daños irreversibles análogos a la sífilis terciaria. La terapia actual para la enfermedad de Lyme incluye principalmente la administración de antibióticos. Las cepas resistentes a los antibióticos se pueden tratar con hidroxiquina o metotrexato. Los pacientes resistentes a antibióticos con dolor neuropático pueden ser tratados con gabapentina. La minociclina puede ser útil en la enfermedad de Lyme crónica/tardía con manifestaciones inflamatorias neurológicas u otras.

Otras formas de borreliosis, tal como las que resultan de *B. recurrentis*, *B. hermsii*, *B. turicatae*, *B. parikeri*, *B. hispanica*, *B. duttonii* y *B. persica*, así como leptospirosis (por ejemplo, *L. interrogans*), típicamente se resuelven espontáneamente a menos que los títulos sanguíneos alcancen concentraciones para causar obstrucción intrahepática

5 Hongos y parásitos

Algunos ejemplos de hongos patógenos que causan infecciones tratables por los métodos de la divulgación incluyen *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, etc.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, etc.), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*.

- 10 Algunos ejemplos de parásitos patógenos que causan infecciones tratables por los métodos de la divulgación incluyen *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma*, *Toxoplasma gondii* y *Nippostrongylus brasiliensis*.

Terapias de combinación adicionales

- 15 En el presente documento se proporcionan combinaciones de moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 con uno o más segundos agentes terapéuticos. Muchas de las combinaciones en esta sección son útiles para tratar el cáncer, pero también se describen otras indicaciones. Esta sección se centra en combinaciones de moléculas de anticuerpos anti-LAG-3, opcionalmente en combinación con uno o más inmunomoduladores (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3 o una molécula de anticuerpo anti-PD-L1), con uno o más de los
- 20 agentes descritos en la Tabla 7. En las combinaciones a continuación en el presente documento, en una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende (i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 seleccionada de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 286; 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 cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR 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: 12.

- En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de PKC, Sotrastaurin (Compuesto A1), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2005/039549, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de PKC es Sotrastaurina (Compuesto A1) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2005/039549. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con Sotrastaurina (Compuesto A1), o un compuesto como se describe en la Publicación PCT No. WO 2005/039549, para tratar un trastorno tal como un
- 30 cáncer, un melanoma, un linfoma no Hodgkin, una enfermedad inflamatoria intestinal, rechazo de trasplante, un trastorno oftálmico o psoriasis.

- En ciertas realizaciones, Sotrastaurin (Compuesto A1) se administra a una dosis de aproximadamente 20 a 600 mg, por ejemplo, aproximadamente 200 a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 100 mg a 400 mg, aproximadamente 150 mg a 350 mg, o aproximadamente 200 mg a 300 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg o 600 mg. El horario de dosificación puede variar, por ejemplo, cada dos días a diario, dos o tres veces al día.
- 40

- En una realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de BCR-ABL, TASIGNA (Compuesto A2), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2004/005281, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de BCR-ABL es TASIGNA, o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2004/005281. En una realización, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se usa en combinación con TASIGNA (Compuesto A2), o un compuesto como se describe en la Publicación PCT No. WO 2004/005281, para tratar un trastorno tal como una leucemia linfocítica, enfermedad de Parkinson, un
- 45 cáncer neurológico, un melanoma, un cáncer digestivo/gastrointestinal, un cáncer colorrectal, una leucemia mieloide, un cáncer de cabeza y cuello o hipertensión pulmonar.

- En una realización, el inhibidor de BCR-ABL o TASIGNA se administra a una dosis de aproximadamente 300 mg (por ejemplo, dos veces al día, por ejemplo, para Ph+ CML-CP recién diagnóstico), o aproximadamente 400 mg, por ejemplo, dos veces al día, por ejemplo, para Ph+ CML-CP y CML-AP resistente o intolerante). El inhibidor de BCR-ABL o un Compuesto A2 se administra a una dosis de aproximadamente 300-400 mg.

- En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de HSP90, tal como 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(4-(morfolinometil)fenil) isoxazol-3-carboxamida (Compuesto A3), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/060937 o WO 2004/072051, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de HSP90 es 5-(2,4-
- 55

dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(4-(morfolinometil)fenil) isoxazol-3-carboxamida (Compuesto A3), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2010/060937 o WO 2004/072051. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(4-(morfolinometil)fenil) isoxazol-3-carboxamida (Compuesto A3), o un compuesto como se describe en la Publicación PCT No. WO 2010/060937 o WO 2004/072051, para tratar un trastorno como un cáncer, un mieloma múltiple, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un linfoma, un cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer digestivo/gastrointestinal, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, tumor sólido o trastorno de hematopoyesis.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de PI3K y/o mTOR, Dactolisib (Compuesto A4) u 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (Compuesto A41), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2006/122806, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de PI3K y/o mTOR es Dactolisib (Compuesto A4), 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (Compuesto A41), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2006/122806. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con Dactolisib (Compuesto A4), 8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c] quinolin-2-ona (Compuesto A41), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2006/122806, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un cáncer de próstata, una leucemia (por ejemplo, leucemia linfocítica), un cáncer de mama, un cáncer cerebral, un cáncer de vejiga, un cáncer de páncreas, un cáncer renal, un tumor sólido o un cáncer de hígado.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de FGFR, 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-1-metilurea (Compuesto A5) o un compuesto descrito en la Patente U.S. 8,552,002, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de FGFR es 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-1-metilurea (Compuesto A5) o un compuesto descrito en la Patente U.S. 8,552,002. En una realización, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se usa en combinación con el Compuesto A5, o un compuesto como se describe en el documento US 8,552,002, para tratar un trastorno tal como un cáncer digestivo/gastrointestinal, un cáncer hematológico o un tumor sólido.

En una realización, el inhibidor de FGFR o 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6 ((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-1-metilurea (Compuesto A5) se administra a una dosis de aproximadamente 100-125 mg (por ejemplo, por día), por ejemplo, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 125 mg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de PI3K, Buparlisib (Compuesto A6), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2007/084786, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de PI3K es Buparlisib (Compuesto A6) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2007/084786. En una realización, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se usa en combinación con Buparlisib (Compuesto A6), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/084786, para tratar un trastorno tal como un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón de células pequeñas, un cáncer endocrino, una leucemia, un cáncer de ovario, un melanoma, un cáncer de vejiga, un cáncer de mama, un cáncer del sistema reproductor femenino, un cáncer digestivo/gastrointestinal, un cáncer colorrectal, un glioblastoma multiforme, un sólido tumor, un linfoma no Hodgkin, un trastorno de hematopoyesis o un cáncer de cabeza y cuello.

En una realización, el inhibidor de PI3K o Buparlisib (Compuesto A6) se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg (por ejemplo, por día).

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de FGFR, 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4 ((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (Compuesto A7) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No WO 2009/141386 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de FGFR es 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il) quinoxalina-5-carboxamida (Compuesto A7) o un compuesto descrito en una publicación PCT No. WO 2009/141386. En una realización, el inhibidor de FGFR es 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4 ((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (Compuesto A7). En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4 ((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (Compuesto A7), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2009/141386, para tratar un trastorno tal como un cáncer caracterizado por angiogénesis.

En una realización, el inhibidor de FGFR o 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4 ((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-2-il)quinoxalina-5-carboxamida (El compuesto A7) se administra a una dosis de, por ejemplo, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 5 g, más preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1,5 g por persona por día, opcionalmente dividido en 1 a 3 dosis individuales que pueden ser, por ejemplo, del mismo tamaño

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de PI3K, (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il) tiazol-2-il) pirrolidin-1,2-dicarboxamida (El Compuesto A8) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/029082 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de PI3K es (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il) tiazol-2-il)pirrolidina-1,2-dicarboxamida (Compuesto A8) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/029082. En una realización, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se usa en combinación con (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il) tiazol-2-il) pirrolidina-1,2-dicarboxamida (Compuesto A8), o un compuesto divulgado Publicación PCT No. WO 2010/029082, para tratar un trastorno como un cáncer gástrico, un cáncer de mama, un cáncer de páncreas, un cáncer digestivo/gastrointestinal, un tumor sólido y un cáncer de cabeza y cuello.

En una realización, el inhibidor de PI3K o (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il) tiazol-2-il) pirrolidin-1,2-dicarboxamida (Compuesto A8) se administra a una dosis de aproximadamente 150-300, 200-300, 200-400 o 300-400 mg (por ejemplo, por día), por ejemplo, aproximadamente 200, 300 o 400 mg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor del citocromo P450 (por ejemplo, un inhibidor de CYP17) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2010/149755, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de citocromo P450 (por ejemplo, el inhibidor de CYP17) es un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2010/149755. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2010/149755, para tratar el cáncer de próstata.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de HDM2, (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-(metil(((1r,4S)-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)metil)amino)fenil)-1,2-dihidroisoquinolin-3 (4H)-ona (Compuesto A10) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2011/076786 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de HDM2 es (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-(metil(((1r, 4S)-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)metil)amino) enil)-1,2-dihidroisoquinolin-3 (4H)-ona (Compuesto A10) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2011/076786. En una realización, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se usa en combinación con (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-(metil(((1r, 4S)-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)metil)amino)fenil)-1,2-dihidroisoquinolin-3 (4H)-ona (Compuesto A10), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2011/076786, para tratar un trastorno tal como un tumor sólido.

En una realización, el inhibidor de HDM2 o (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-(metil(((1r, 4S)-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)metil)amino)fenil)-1,2-dihidroisoquinolin-3(4H)-ona (Compuesto A10) se administra a una dosis de aproximadamente 400 a 700 mg, por ejemplo, se administra tres veces semanalmente, 2 semanas y una semana de descanso. En algunas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 400, 500, 600 o 700 mg; aproximadamente 400-500, 500-600 o 600-700 mg, por ejemplo, administrado tres veces por semana.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un agente quelante de hierro, Deferasirox (también conocido como EXJADE; Compuesto A11), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 1997/049395 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el agente quelante de hierro es Deferasirox o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 1997/049395. En una realización, el agente quelante de hierro es Deferasirox (Compuesto A11). En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con Deferasirox (Compuesto A11), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 1997/049395, para tratar la sobrecarga de hierro, la hemocromatosis o la mielodisplasia.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de aromatasa, Letrozol (también conocido como FEMARA; Compuesto A12), o un compuesto descrito en el documento US 4,978,672 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de aromatasa es Letrozol (Compuesto A12) o un compuesto descrito en la Patente U.S. 4,978,672. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo LAG-3 en combinación con Letrozol (Compuesto A12), o un compuesto descrito en la Patente U.S. 4,978,672, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un leiomioma, un cáncer de endometrio, un cáncer de mama, un cáncer del sistema reproductor femenino o una deficiencia hormonal.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de PI3K, por ejemplo, un inhibidor de pan-PI3K, (4S, 5R)-3-(2'-amino-2-morfolino-4'-(trifluorometil)[4,5'-bipirimidin] -6-il)-4-(hidroximetil) 5-metiloxazolidin-2-ona (Compuesto A13) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2013/124826 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de PI3K es (4S,5R)-3-(2'-amino-2-morfolino-4'-(trifluorometil) [4,5'-bipirimidin] -6-il)-4-

(hidroximetil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Compuesto A13) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2013/124826. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con (4S, 5R)-3-(2'-amino-2-morfolino-4'-il)-(trifluorometil)-[4,5'-bipirimidina]-6-il)-4-(hidroximetil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Compuesto A13), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2013/124826, para tratar un trastorno tal como un

5 cáncer o un tumor sólido avanzado.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de p53 y/o una interacción p53/Mdm2, (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4 -

10 dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidropirrol-3-il)-4-imidazol-4(1H)-ona (Compuesto A14), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2013/111105 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de interacción p53 y/o p53/Mdm2 es (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4 -clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidropirrol-3-il)-4-imidazol-4(1H)-ona (Compuesto A14) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2013/111105. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-

15 (2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidropirrol-3-il)-4-imidazol-4(1H)-ona (Compuesto A14), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2013/111105, para tratar un trastorno tal como un cáncer o un sarcoma de tejido blando.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de tirosina quinasa CSF-1R, 4-((2-(((1R,2R)-2-hidrox ciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-metilpicolinamida

20 (Compuesto A15), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No WO 2005/073224 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de tirosina quinasa CSF-1R es 4-((2-(((1R,2R)-2-hidrox ciclohexil)amino) benzo[d]tiazol-6-il) oxi)-N-metilpicolinamida (Compuesto A15) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2005/073224. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo LAG-3 en combinación con 4-((2-(((1R,2R)-2-hidrox ciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-

25 metilpicolinamida (Compuesto A15) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2005/073224, para tratar un trastorno tal como el cáncer.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inductor de apoptosis y/o un inhibidor de la angiogénesis, tal como el mesilato de imatinib (también conocido como GLEEVEC; Compuesto A16) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO1999/003854 para tratar un trastorno, por

30 ejemplo, un trastorno descrito. En una realización, el inductor de apoptosis y/o un inhibidor de la angiogénesis es el mesilato de imatinib (Compuesto A16) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO1999/003854. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con mesilato de imatinib (Compuesto A16), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO1999/003854, para tratar un trastorno tal como un cáncer,

35 un mieloma múltiple, un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón no microcítico, un linfoma, un cáncer gástrico, un melanoma, un cáncer de mama, un cáncer de páncreas, un cáncer digestivo/gastrointestinal, un cáncer colorrectal, un glioblastoma multiforme, un cáncer de hígado, un cáncer de cabeza y cuello, asma, esclerosis múltiple, alergia, demencia de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica o artritis reumatoide.

En ciertas realizaciones, el mesilato de imatinib (Compuesto A16) se administra a una dosis de aproximadamente 100 a 1000 mg, por ejemplo, aproximadamente 200 mg a 800 mg, aproximadamente 300 mg a 700 mg, o aproximadamente

40 400 mg a 600 mg, por ejemplo, aproximadamente 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg o 700 mg. El horario de dosificación puede variar, por ejemplo, cada dos días a diario, dos o tres veces al día. En una realización, el mesilato de imatinib se administra a una dosis oral de aproximadamente 100 mg a 600 mg diarios, por ejemplo, aproximadamente 100 mg, 200 mg, 260 mg, 300 mg, 400 mg o 600 mg diarios.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de JAK, 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo [1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)benzamida (Compuesto A17), o una de sus sales dihidrocloricas, o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2007/070514, para tratar

45 un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de JAK es 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil)imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il) benzamida (Compuesto A17), o una sal dihidroclorica del mismo, o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/070514. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo LAG-3 en combinación con 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil) imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il)benzamida (Compuesto A17), o una sal dihidroclorica del mismo, o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/070514, para tratar un trastorno tal como cáncer colorrectal, leucemia mieloide, cáncer

50 hematológico, enfermedad autoinmune, linfoma no Hodgkin o trombocitemia.

En una realización, el inhibidor de JAK o un 2-fluoro-N-metil-4-(7-(quinolin-6-ilmetil) imidazo[1,2-b][1,2,4] triazin-2-il)benzamida (Compuesto A17), o una sal dihidroclorica del mismo se administra a una dosis de aproximadamente 400-600 mg (por ejemplo, por día), por ejemplo, aproximadamente 400, 500 o 600 mg, o aproximadamente 400-500 o 500-600 mg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de JAK, fosfato de Ruxolitinib (también conocido como JAKAFI; Compuesto A18) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/070514 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de JAK es fosfato de Ruxolitinib (Compuesto A18) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/070514. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con fosfato de Ruxolitinib (Compuesto A18), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2007/070514, para tratar un trastorno tal como un cáncer de próstata, una leucemia linfocítica, un mieloma múltiple, un linfoma, un cáncer de pulmón, una leucemia, caquexia, un cáncer de mama, un cáncer de páncreas, artritis reumatoide, psoriasis, un cáncer colorrectal, una leucemia mieloide, un cáncer hematológico, una enfermedad autoinmune, un linfoma no Hodgkin o trombocitemia.

En una realización, el inhibidor de JAK o el fosfato de Ruxolitinib (Compuesto A18) se administra a una dosis de aproximadamente 15-25 mg, por ejemplo, dos veces al día. En algunas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 15, 20 o 25 mg, o aproximadamente 15-20 o 20-25 mg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de desacetilasa (DAC), Panobinostat (Compuesto A19), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2014/072493 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de DAC es Panobinostat (Compuesto A19) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2014/072493. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con Panobinostat (Compuesto A19), un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2014/072493, para tratar un trastorno tal como un cáncer de pulmón de células pequeñas, un cáncer del sistema respiratorio/torácico, cáncer de próstata, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, cáncer de hueso, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer endocrino, linfoma, cáncer neurológico, leucemia, VIH/SIDA, trastorno inmunitario, rechazo al trasplante, un cáncer gástrico, un melanoma, un cáncer de mama, un cáncer pancreático, un cáncer colorrectal, un glioblastoma multiforme, una leucemia mieloide, un cáncer hematológico, un cáncer renal, un linfoma no Hodgkin, un cáncer de cabeza y cuello, un trastornos de hematopoyesis o cáncer de hígado.

En una realización, el inhibidor de DAC o Panobinostat (Compuesto A19) se administra a una dosis de aproximadamente 20 mg (por ejemplo, por día).

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de uno o más de citocromo P450 (por ejemplo, 11B2), aldosterona o angiogénesis, Osilodrostat (Compuesto A20), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2007/024945 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de uno o más de citocromo P450 (por ejemplo, 11B2), aldosterona o angiogénesis es Osilodrostat (Compuesto A20) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2007/024945. En una realización, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se usa en combinación con Osilodrostat (Compuesto A20), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO2007/024945, para tratar un trastorno tal como el síndrome de Cushing, hipertensión o terapia por insuficiencia cardíaca.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de IAP, (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoyl)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (Compuesto A21) o un compuesto divulgado en el documento US 8,552,003 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de IAP es (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoyl)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (Compuesto A21) o un compuesto divulgado en la Patente U.S. 8,552,003. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoyl)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (Compuesto A21), o un compuesto divulgado en la Patente U.S. 8,552,003, para tratar un trastorno tal como un mieloma múltiple, un cáncer de mama, un cáncer de ovario, un cáncer de páncreas o un trastorno de hematopoyesis.

En una realización, el inhibidor de IAP o (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-fluorobenzoyl)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (Compuesto A21) o un compuesto divulgado en el documento US 8,552,003 se administra a una dosis de aproximadamente 1800 mg, por ejemplo, una vez a la semana.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor suavizado (SMO), fosfato de Sonidegib (Compuesto A22), (R)-2-(5-(4-(6-bencil-4,5-dimetilpiridazin-3-il)-2-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)propan-2-ol (Compuesto A25), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/131201 o WO 2010/007120 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de SMO es fosfato de Sonidegib (Compuesto A22), (R)-2-(5-(4-(6-bencil-4,5-dimetilpiridazin-3-il)-2-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)propan-2-ol (Compuesto A25), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/131201 o WO 2010/007120. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo

anti-LAG-3 en combinación con fosfato de Sonidegib (Compuesto A22), (R)-2-(5-(4-(6-bencil-4,5-dimetilpiridazin-3-ilo))-2-metilpiperazin-1-il) pirazin-2-il) propan-2-ol (Compuesto A25), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/131201 o WO 2010/007120 para tratar un trastorno tal como un cáncer, un meduloblastoma, un cáncer de pulmón de células pequeñas, un cáncer de próstata, un carcinoma de células basales, un cáncer de páncreas o una inflamación.

En ciertas realizaciones, el fosfato de Sonidegib (Compuesto A22) se administra a una dosis de aproximadamente 20 a 500 mg, por ejemplo, aproximadamente 40 mg a 400 mg, aproximadamente 50 mg a 300 mg, o aproximadamente 100 mg a 200 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg o 300 mg. El horario de dosificación puede variar, por ejemplo, cada dos días a diario, dos o tres veces al día.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de Alk, ceritinib (también conocido como ZYKADIA; Compuesto A23) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/131201 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de Alk es ceritinib (Compuesto A23) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/131201. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con ceritinib (Compuesto A23), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/131201, para tratar un trastorno tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas o tumores sólidos.

En una realización, el inhibidor de Alk o ceritinib (Compuesto A23) se administra a una dosis de aproximadamente 750 mg, por ejemplo, una vez al día.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de JAK y/o CDK4/6, 7-ciclopentil-N, N-dimetil-2 ((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrollo[2,3-d] pirimidin-6-carboxamida (Compuesto A24), o un compuesto divulgado en la Patente U.S. 8,415,355 o la Patente U.S. 8,685,980 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de JAK y/o CDK4/6 es 7-ciclopentil-N, N-dimetil-2 ((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (Compuesto A24) o un compuesto divulgado en la Patente U.S. 8,415,355 o la Patente U.S. 8,685,980. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2 ((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H -pirrollo [2,3-d] pirimidin-6-carboxamida (Compuesto A24), o un compuesto divulgado en los documentos US 8,415,355 o US 8,685,980, para tratar un trastorno tal como un linfoma, un cáncer neurológico, un melanoma, un cáncer de mama, o un tumor sólido.

En una realización, el inhibidor de JAK y/o CDK4/6 o 7-ciclopentil-N, N-dimetil-2 ((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrollo[2,3-d] pirimidin-6-carboxamida (Compuesto A24) se administra a una dosis de aproximadamente 200-600 mg, por ejemplo, por día. En una realización, el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 200, 300, 400, 500 o 600 mg, o aproximadamente 200-300, 300-400, 400-500 o 500-600 mg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor del receptor de prolactina (PRLR), una molécula de anticuerpo monoclonal humano (Compuesto A26) como se divulga en la Patente U.S. 7,867,493, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de PRLR es un anticuerpo monoclonal humano (Compuesto A26) divulgado en el documento US 7,867,493. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con la molécula de anticuerpo monoclonal humano (Compuesto A26) descrita en la Patente U.S. 7,867,493 para tratar un trastorno tal como un cáncer, un cáncer de próstata o un cáncer de mama.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de PIM quinasa, N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metilciclohexil)piridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolinamida

(Compuesto A27) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/026124 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de PIM quinasa es N-(4-((1R,3S, 5S)-3-amino-5-metilciclohexil)piridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)-5- fluoropicolinamida (Compuesto A27) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/026124. En una realización, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se usa en combinación con N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metilciclohexil)piridin-3-il)-6-(2,6-difluorofenil)-5-fluoropicolinamida (Compuesto A27), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/026124, para tratar un trastorno tal como un mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, una leucemia mieloide o un linfoma no Hodgkin.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de señalización de Wnt, 2-(2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Compuesto A28) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2010/101849 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una realización, el inhibidor de señalización de Wnt es 2-(2' 3-dimetil- [2,4'-bipiridin]-

5-*il*)-N-(5-(pirazin-2-*il*)piridin-2-*ilo*)acetamida (Compuesto A28) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2010/101849. En una realización, el inhibidor de señalización de Wnt es 2-(2',3-dimetil- [2,4'-bipiridin]-5-*il*)-N-(5-(pirazin-2-*il*)piridin-2-*ilo*)acetamida (Compuesto A28). En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con 2-(2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-*il*)-N-(5-(pirazina-2-*il*)piridin-2-*il*)acetamida (Compuesto A28), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2010/101849, para tratar un trastorno tal como un tumor sólido (por ejemplo, un cáncer de cabeza y cuello, un carcinoma de células escamosas, cáncer de mama, cáncer de páncreas o cáncer de colon).

En ciertas realizaciones, 2-(2',3-dimetil- [2,4'-bipiridin] -5-*il*)-N-(5-(pirazin-2-*il*)piridin-2-*il*)acetamida (Compuesto A28) se administra a una dosis de aproximadamente 1 a 50 mg, por ejemplo, aproximadamente 2 mg a 45 mg, aproximadamente 3 mg a 40 mg, aproximadamente 5 mg a 35 mg, 5 mg a 10 mg, o aproximadamente 10 mg a 30 mg, por ejemplo, aproximadamente 2 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg o 40 mg. El horario de dosificación puede variar, por ejemplo, cada dos días a diario, dos o tres veces al día.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de BRAF, Encorafenib (Compuesto A29), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2011/025927 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de BRAF es Encorafenib (Compuesto A29) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2011/025927. En una realización, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se usa en combinación con Encorafenib (Compuesto A29), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2011/025927, para tratar un trastorno tal como un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un melanoma o un cáncer colorrectal.

En una realización, el inhibidor de BRAF o Encorafenib (Compuesto A29) se administra a una dosis de aproximadamente 200-300, 200-400 o 300-400 mg, por ejemplo, por día. En una realización, el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 200, aproximadamente 300 o aproximadamente 400 mg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de CDK4/6, 7-ciclopentil-N, N-dimetil-2 ((5 ((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabicyclo [4.2.1] nonan-3-*il*)piridin-2-*ilo*)amino)-7H-pirrol [2,3-*d*] pirimidin-6-carboxamida (Compuesto A30), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2011/101409 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de CDK4/6 es 7-ciclopentil-N, N-dimetil-2 ((5 ((1R, 6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabicyclo [4.2.1]nonan-3-*il*)piridin-2-*il*)amino)-7H-pirrol [2,3-*d*] pirimidin-6-carboxamida (Compuesto A30) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2011/101409. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5 ((1R,6S)-9-metil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-*il*)piridin-2-*il*)amino)-7H-pirrol [2,3-*d*] pirimidin-6-carboxamida (Compuesto A30), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2011/101409, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un linfoma de células del manto, un liposarcoma, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un melanoma, un cáncer de esófago de células escamosas o un cáncer de mama.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de HER3, el Compuesto A31, o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2012/022814, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de HER3 es el Compuesto A31 o un compuesto divulgado en la publicación PCT WO 2012/022814. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con el Compuesto A31, o un compuesto divulgado en la publicación PCT WO 2012/022814, para tratar un trastorno tal como un cáncer gástrico, un cáncer de esófago, un cáncer de cabeza y cuello, un carcinoma de células escamosas, un cáncer de estómago, un cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama metastásico) o un cáncer digestivo/gastrointestinal.

En algunas realizaciones, el Compuesto A31 es una molécula de anticuerpo monoclonal humano.

En una realización, el inhibidor de HER3 o el Compuesto A31 se administra a una dosis de aproximadamente 3, 10, 20 o 40 mg/kg, por ejemplo, una vez a la semana (QW). En una realización, el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 3-10, 10-20 o 20-40 mg/kg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de FGFR2 y/o FGFR4, Compuesto A32, o un compuesto divulgado en una publicación PCT Publicación No. WO 2014/160160 (por ejemplo, un fármaco de molécula de anticuerpo conjugado contra un FGFR2 y/o FGFR4, por ejemplo, mAb 12425), para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de FGFR2 y/o FGFR4 es el Compuesto A32 o un compuesto descrito en una publicación PCT Publication No. WO 2014/160160. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con el Compuesto A32, o un compuesto como se describe en la Tabla 7, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un cáncer gástrico, un cáncer de mama, un rhabdiosarcoma, un cáncer de hígado, cáncer suprarrenal, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de colon o cáncer de endometrio.

En algunas realizaciones, el Compuesto A32 es un fármaco de molécula de anticuerpo conjugado contra un FGFR2 y/o FGFR4, por ejemplo, mAb 12425.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de M-CSF, Compuesto A33., o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2004/045532 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo o fragmento Fab contra M-CSF), para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de M-CSF es el Compuesto A33 o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2004/045532. En una realización, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se usa en combinación con el Compuesto A33, o un compuesto como se describe en la Publicación PCT No. WO 2004/045532, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un cáncer de próstata, un cáncer de mama, o sinovitis villonodular pigmentada (PVNS).

En realizaciones, el Compuesto A33 es una molécula de anticuerpo monoclonal contra M-CSF o un fragmento (por ejemplo, fragmento Fab) del mismo. En realizaciones, el inhibidor de M-CSF o el Compuesto A33 se administra a una dosis promedio de aproximadamente 10 mg/kg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de MEK, Binimetinib (Compuesto A34), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2003/077914 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de MEK es Binimetinib (Compuesto A34), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2003/077914. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con Binimetinib (Compuesto A34), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2003/077914, para tratar un trastorno tal como un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un trastorno genético multisistémico, un melanoma, un cáncer de ovario, un cáncer digestivo/gastrointestinal, una artritis reumatoide o un cáncer colorrectal.

En una realización, el inhibidor de MEK o Binimetinib (Compuesto A34) se administra a una dosis de aproximadamente 45 mg, por ejemplo, dos veces al día.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de uno o más de c-KIT, liberación de histamina, Flt3 (por ejemplo, FLK2/STK1) o PKC, Midostaurina (Compuesto A35) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2003/037347 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor es Midostaurina (Compuesto A35) o compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2003/037347. En una realización, el inhibidor de uno o más de c-KIT, liberación de histamina, Flt3 (por ejemplo, FLK2/STK1) o PKC es Midostaurina. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con Midostaurina (Compuesto A35), o compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2003/037347, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un cáncer colorrectal, una leucemia mieloide, síndrome mielodisplásico, una degeneración muscular relacionada con la edad, una complicación diabética o un trastorno dermatológico.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de TOR (por ejemplo, inhibidor de mTOR), Everolimus (también conocido como AFINITOR; Compuesto A36) o un Compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2014/085318 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí). En una realización, el inhibidor de TOR es Everolimus (Compuesto A36) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2014/085318. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con Everolimus (Compuesto A36) para tratar un trastorno tal como una enfermedad pulmonar intersticial, un cáncer de pulmón de células pequeñas, un cáncer respiratorio/torácico, un cáncer de próstata, un mieloma múltiple, sarcoma, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de huesos, esclerosis tuberosa, cáncer de pulmón de células no pequeñas, un cáncer endocrino, linfoma, trastornos neurológicos, astrocitoma, cáncer cervical, cáncer neurológico, una leucemia, trastornos inmunes, rechazo de trasplante, cáncer gástrico, melanoma, epilepsia, cáncer de mama o cáncer de vejiga.

En una realización, el inhibidor de TOR o Everolimus (Compuesto A36) se administra a una dosis de aproximadamente 2.5-20 mg/día. En una realización, el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 2.5, 5, 10 o 20 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 2.5-5, 5-10 o 10-20 mg/día.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de uno o más de VEGFR-2, PDGFRbeta, KIT o Raf quinasa C, 1-metil-5-((2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-il)oxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (Compuesto A37) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/030377 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de uno o más de VEGFR-2, PDGFRbeta, KIT o Raf quinasa C es 1-metil-5-((2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-il)oxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (Compuesto A37) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2007/030377. En una realización, se usa una molécula

de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con 1-metil-5-((2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-il)oxi)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (Compuesto A37), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2007/030377, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un melanoma o un tumor sólido.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un agonista de somatostatina y/o inhibidor de liberación de la hormona de crecimiento, diaspartato de pasireotida (también conocido como SIGNIFOR; Compuesto A38) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2002/010192 o la patente U.S. No. 7,473,761 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el agonista de somatostatina y/o el inhibidor de la liberación de la hormona del crecimiento es el diaspartato de pasireotida (Compuesto A38) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2002/010192 o la Patente U.S. No. 7,473,761. En una realización, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se usa en combinación con diaspartato de pasireotida (Compuesto A38), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2002/010192 o la Patente U.S. No. 7,473,761, para tratar un trastorno tal como un cáncer de próstata, cáncer endocrino, cáncer neurológico, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), cáncer de páncreas, cáncer de hígado, síndrome de Cushing, trastorno gastrointestinal, acromegalia, trastorno del tracto hepático y biliar o cirrosis hepática.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un modulador de transducción de señal y/o inhibidor de la angiogénesis, Dovitinib (Compuesto A39) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2009/115562 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el modulador de la transducción de señales y/o el inhibidor de la angiogénesis es Dovitinib (Compuesto A39) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2009/115562. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con Dovitinib (Compuesto A39), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2009/115562, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un cáncer del sistema respiratorio/torácico, un mieloma múltiple, un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un cáncer endocrino o un trastorno genético neurológico.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de EGFR, (R, E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Compuesto A40) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2013/184757 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de EGFR es (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Compuesto A40) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2013/184757. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con (R,E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Compuesto A40), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2013/184757, para tratar un trastorno tal como un cáncer, por ejemplo, un tumor sólido.

En una realización, el inhibidor de EGFR o (R, E)-N-(7-cloro-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enil)azepan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilisonicotinamida (Compuesto A40) se administra a una dosis de 150-250 mg, por ejemplo, por día. En una realización, el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 150, 200 o 250 mg, o aproximadamente 150-200 o 200-250 mg.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de ALK, N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4,6-diamina (Compuesto A42) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2008/073687 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de ALK es N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6-diamina (Compuesto A42) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2008/073687. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonilo)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6-diamina (Compuesto A42), o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2008/073687, para tratar un trastorno tal como un cáncer, un linfoma de células grandes anaplásico (ALCL), un carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) o un neuroblastoma.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de IGF-1R, 1,1-dióxido de 3-(4-(4-((5-cloro-4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)tietano (Compuesto A43), 5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il) pirimidin-2,4-diamina (Compuesto A44), o 5-cloro-N2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-fluoro-5-metilfenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il) pirimidin-2,4-diamina (Compuesto A45) o un compuesto divulgado en la Publicación PCT No. WO 2010/002655 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito. En una realización, el inhibidor de IGF-1R es 1,1-dióxido de 3-(4-(4-((5-cloro-4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)tietano (Compuesto A43), 5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il) pirimidin-2,4-diamina (Compuesto A44), 5-cloro-N2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-fluoro-5-metilfenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto A45), o un compuesto divulgado

en la publicación PCT No. WO 2010/002655. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con 1,1-dióxido de 3-(4-(4-((5-cloro-4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-5-fluoro-2-metilfenil) piperidin-1-il)tietano (Compuesto A43), 5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il) piperidin-4-il)fenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto A44), 5-cloro-N2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-fluoro-5-metilfenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il) pirimidin-2,4-diamina (Compuesto A45), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO 2010/002655, para tratar un trastorno tal como un cáncer o un sarcoma.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más de otros inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de P-Glicoproteína 1, Valspodar. (también conocido como AMDRAY; Compuesto A46) o un compuesto divulgado en EP 296122 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de la P-glucoproteína 1 es Valspodar (Compuesto A46) o un compuesto divulgado en EP 296122. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con Valspodar (Compuesto A46), o un compuesto divulgado en EP 296122, para tratar un trastorno tal como un cáncer o un tumor resistente a fármacos.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con uno o más de un inhibidor de VEGFR, succinato de vatalanib (Compuesto A47) o un compuesto divulgado en el documento EP 296122 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de VEGFR es succinato de vatalanib (compuesto A47) o un compuesto divulgado en el documento EP 296122. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con succinato de vatalanib (compuesto A47), o un compuesto divulgado en EP 296122, para tratar el cáncer.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de IDH o un compuesto divulgado en WO2014/141104 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de IDH es un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2014/141104. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con un compuesto divulgado en WO2014/141104 para tratar un trastorno tal como un cáncer.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor BCL-ABL o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641 o WO2013/171642 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de BCL-ABL es un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641 o WO2013/171642. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641 o WO2013/171642 para tratar un trastorno tal como un cáncer.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de c-RAF o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2014/151616 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento. En una realización, el inhibidor de c-RAF es el Compuesto A50 o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2014/151616. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2014/151616 para tratar un trastorno tal como un cáncer.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe en el presente documento, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor competitivo de ERK1/2 ATP o un compuesto divulgado en la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2014/062913 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en este documento. En una realización, el inhibidor competitivo de ERK1/2 ATP es un compuesto divulgado en la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2014/062913. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con el Compuesto A51 o un compuesto divulgado en la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2014/062913 para tratar un trastorno tal como un cáncer.

En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 como se describe aquí, sola o en combinación con uno o más inmunomoduladores, se usa en combinación con un inhibidor de tirosina quinasa, (Compuesto A52) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2005/073224 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. En una realización, el inhibidor de tirosina quinasa es 4-(((1R,2R)-2-hidrox ciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-metilpicolinamida (Compuesto A52) o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2005/073224. En una realización, se usa una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 en combinación con 4-(((2-(((1R, 2R)-2-hidrox ciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-metilpicolinamida (Compuesto A52), o un compuesto divulgado en la publicación PCT No. WO2005/073224, para tratar un trastorno tal como un cáncer.

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con uno o más agentes seleccionados de, Compuesto A8, Compuesto A17, Compuesto A23, Compuesto A24, Compuesto A27, Compuesto A29 y Compuesto A33.

En algunas realizaciones, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 se administra en combinación con un agente anticancerígeno que tiene una actividad conocida en un ensayo de células inmunes, por ejemplo, en uno o más de un ensayo de huMLR, un ensayo de proliferación de células T y un ensayo de proliferación de células B. Ensayos de ejemplo se describen a continuación. Con base en el ensayo, se puede calcular una IC₅₀ para cada agente de prueba. En realizaciones, el agente anticancerígeno tiene una IC₅₀ de, por ejemplo, 0-1 µM, 1-4 µM, o mayor que 4 µM, por ejemplo, 4-10 µM o 4-20 µM. En realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de uno o más de: Compuesto A9, Compuesto A16, Compuesto A17, Compuesto A21, Compuesto A22, Compuesto A25, Compuesto A28, Compuesto A48 y Compuesto 49.

En algunas realizaciones, el Compuesto A28 (o un compuesto relacionado con el Compuesto A28) se administra a una dosis de aproximadamente 5-10 o 10-30 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A22 (o compuesto relacionado con el Compuesto A22) se administra a una dosis de aproximadamente 200 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A17 (o compuesto relacionado con el Compuesto A17) se administra a una dosis de aproximadamente 400-600 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A16 (o compuesto relacionado con el Compuesto A16) se administra a una dosis de aproximadamente 400-600 mg PO qDía. En algunas realizaciones, el Compuesto A29 (o compuesto relacionado con el Compuesto A29) se administra a una dosis de aproximadamente 200-400 o 300-400 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A24 (o compuesto relacionado con el Compuesto A24) se administra a una dosis de aproximadamente 200-600 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A23 (ceritinib) (o compuesto relacionado con ceritinib) se administra a una dosis de aproximadamente 750 mg una vez al día. En algunas realizaciones, el Compuesto A8 (o compuesto relacionado con el Compuesto A8) se administra a una dosis de aproximadamente 200-400 o 300-400 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A5 (o compuesto relacionado con el Compuesto A5) se administra a una dosis de aproximadamente 100-125 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A6 (o compuesto relacionado con el Compuesto A6) se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A6 (o compuesto relacionado con el Compuesto A6) se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A1 (o compuesto relacionado con el Compuesto A1) se administra a una dosis de aproximadamente 200-300 o 200-600 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A40 (o compuesto relacionado con el Compuesto A40) se administra a una dosis de aproximadamente 150-250 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto A10 (o compuesto relacionado con el Compuesto A10) se administra a una dosis de aproximadamente 400 a 700 mg, por ejemplo, se administra tres veces por semana, 2 semanas y una semana de descanso. En algunas realizaciones, el inhibidor de BCR-ABL se administra a una dosis de aproximadamente 20 mg bid-80 mg bid.

A continuación se proporcionan ensayos de ejemplo de huMLR y ensayos de proliferación de células B o T.

Reacción de linfocitos mixtos humanos

La reacción de linfocitos mixtos (MLR) es un ensayo funcional que mide la respuesta proliferativa de los linfocitos de un individuo (el respondedor) a los linfocitos de otro individuo (el estimulador). Para realizar una MLR alogénica, se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de tres donantes, a partir de capas de tipo HLA desconocido (Kantonspital Blutspendezentrum de Berna y Aarau, Suiza). Las células se prepararon a 2×10^5 en 0.2 ml de medio de cultivo que contenía RPMI 1640 GlutaMAX™ con suero de ternera fetal al 10% (FCS), penicilina 100 U/estreptomicina 100 µg, 2-mercaptoetanol 50 µM. Las reacciones individuales de 2 vías se prepararon mezclando PBMC de dos donantes diferentes en una relación 1:1 y los cocultivos se realizaron por triplicado en placas de cultivo de tejidos de fondo plano de 96 pocillos durante 6 días a 37 °C, 5% de CO₂, en presencia o no de un rango de concentración de 8 puntos de compuestos de prueba. Las células se pulsaron con 3H-TdR (1 µCi/0.2 ml) durante las últimas 16 h de cultivo y se utilizó la radiactividad incorporada como una medida de la proliferación celular. La concentración que inhibió el 50% de la respuesta máxima de huMLR (IC₅₀) se calculó para cada compuesto. La ciclosporina se usó como control positivo de la inhibición de huMLR.

Ensayo de proliferación de células B humanas

Las PBMC se aislaron recientemente por gradiente de densidad Ficoll-Paque de sangre humana y se sometieron a aislamiento negativo de células B. Las células B se resuspendieron en medio de cultivo (RPMI 1640, HEPES, FCS al 10%, gentamicina 50 µg/ml, 2-mercaptoetanol 50 µM, 1x ITS (insulina, transferrina y selenito de sodio), 1x aminoácidos no esenciales) a una concentración de 9.10^4 por pocillo en una placa de cultivo de 96 pocillos de fondo plano. La estimulación de células B se realizó mediante la molécula de anticuerpo humano anti-IgM (30 µg/mL) e IL-4 (75 ng/mL) o mediante ligando CD40 (3 µg/mL) e IL-4 (75 ng/mL) en presencia o no de un rango de concentración de 7 puntos de compuestos de prueba. Después de 72 h de cultivo a 37 °C, 10% de CO₂, las células se pulsaron con 3H-TdR (1 µCi/pocillo) durante las últimas 6 h de cultivo. Las células B se recolectaron y se midió la incorporación de timidina utilizando un contador de centelleo. De cada tratamiento duplicado, se calculó la media y estos datos se trazaron en XLfit 4 para determinar los valores respectivos de IC₅₀.

Ensayo de proliferación de células T humanas

Las PBMC se aislaron recientemente por gradiente de densidad Ficoll-Paque de sangre humana y se sometieron a aislamiento negativo de células T. Las células T se prepararon en medio de cultivo (RPMI 1640, HEPES, FCS al 10%, gentamicina 50 µg/ml, 2-mercaptoetanol 50 µM, 1x ITS (insulina, transferrina y selenito de sodio), 1x aminoácidos no esenciales) a una concentración de 8.104 por pocillo en una placa de cultivo de 96 pocillos de fondo plano. La estimulación de células T se realizó mediante una molécula de anticuerpo anti-CD3 humano (10 µg/ml) o mediante una molécula de anticuerpo anti-CD3 humano (5 µg/ml) y una molécula de anticuerpo anti-CD28 (1 µg/ml) en presencia o no de un rango de concentración de 7 puntos de compuestos de prueba. Después de 72 h de cultivo a 37 °C, 10% de CO₂, las células se pulsaron con 3H-TdR (1 µCi/pocillo) durante las últimas 6 h de cultivo. La proliferación celular se midió mediante la incorporación de timidina permitiendo la determinación de IC₅₀ para cada compuesto probado.

10 Disminución de una respuesta inmune

Los anticuerpos anti-LAG-3 pueden usarse para modular, por ejemplo, provocar y amplificar una respuesta inmune, por ejemplo, una respuesta autoinmune. Por ejemplo, el bloqueo anti-LAG-3 junto con diversas autoproteínas puede usarse para idear protocolos de vacunación para generar de manera eficiente respuestas inmunes contra estas autoproteínas para el tratamiento de enfermedades. De hecho, muchas respuestas antitumorales implican anti-autoreactividades (van Elsas et al. (2001) J. Exp. Med. 194: 481-489; Overwijk, et al. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 2982-2987; Rosenberg y White (1996) J. Immunother Emphasis Tumor Immunol 19 (1): 81-4). Además, la enfermedad de Alzheimer implica una acumulación inadecuada de péptido Aβ en depósitos amiloides en el cerebro; Las respuestas de anticuerpos contra amiloide pueden eliminar estos depósitos de amiloide (Schenk et al., (1999) Nature 400: 173-177).

20 Otras autoproteínas también se pueden utilizar como dianas, tales como la IgE para el tratamiento de la alergia y el asma, y el TNFα para la artritis reumatoide. Las respuestas de anticuerpos a diversas hormonas pueden ser inducidas por el uso de anticuerpos anti-LAG-3. Las respuestas de anticuerpos neutralizantes a las hormonas reproductivas pueden usarse para la anticoncepción. La respuesta de anticuerpos neutralizantes a las hormonas y otros factores solubles que se requieren para el crecimiento de tumores particulares también puede considerarse como objetivos de
25 vacunación candidatos.

Los métodos análogos descritos anteriormente para el uso del anticuerpo anti-LAG-3 pueden usarse para la inducción de respuestas terapéuticas autoinmunes para tratar pacientes que tienen una acumulación inapropiada de otros autoantígenos, tales como depósitos amiloides, incluyendo Aβ en la enfermedad de Alzheimer, citocinas tales como TNFα e IgE.

30 En otras realizaciones, las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 se administran a un sujeto junto con (por ejemplo, antes, simultáneamente o después) uno o más de: trasplante de médula ósea, terapia ablativa de células T usando agentes de quimioterapia tales como fludarabina, radioterapia de haz externo (XRT), ciclofosfamida y/o anticuerpos tales como OKT3 o CAMPATH. En una realización, las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 se administran después de una terapia ablativa de células B tal como agentes que reaccionan con CD20, por ejemplo, Rituxan. Por ejemplo,
35 en una realización, los sujetos pueden someterse a un tratamiento estándar con quimioterapia de dosis alta seguida de trasplante de células madre de sangre periférica. En ciertas realizaciones, después del trasplante, los sujetos reciben las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3. En una realización adicional, las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 se administran antes o después de la cirugía.

Usos diagnósticos

40 En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método de diagnóstico para detectar la presencia de una proteína LAG-3 in vitro (por ejemplo, en una muestra biológica, tal como una biopsia de tejido, por ejemplo, de un tejido canceroso) o in vivo (por ejemplo, imagen in vivo en un sujeto). El método incluye: (i) poner en contacto la muestra con una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, o administrar al sujeto, la molécula de anticuerpo; (opcionalmente) (ii) poner en contacto una muestra de referencia, por ejemplo, una muestra de control (por
45 ejemplo, una muestra biológica de control, tal como plasma, tejido, biopsia) o un sujeto de control)); y (iii) detectar la formación de un complejo entre la molécula de anticuerpo y la muestra o sujeto, o la muestra o sujeto de control, en donde un cambio, por ejemplo, un cambio estadísticamente significativo, en la formación del complejo en la muestra o sujeto relativo para la muestra o sujeto de control es indicativo de la presencia de LAG-3 en la muestra. La molécula de anticuerpo puede marcarse directa o indirectamente con una sustancia detectable para facilitar la detección del anticuerpo unido o no unido. Las sustancias detectables adecuadas incluyen diversas enzimas, grupos prostéticos,
50 materiales fluorescentes, materiales luminiscentes y materiales radiactivos, como se describe anteriormente y se describe con más detalle a continuación.

El término "muestra", ya que se refiere a muestras utilizadas para detectar polipéptidos, incluye, pero no se limita a, células, lisados celulares, proteínas o extractos de membrana de células, fluidos corporales o muestras de tejido.

55 La formación compleja entre la molécula de anticuerpo y LAG-3 se puede detectar midiendo o visualizando la molécula de unión unida al antígeno LAG-3 o la molécula de unión no unida. Se pueden usar ensayos de detección convencionales, por ejemplo, ensayos de inmunosorción enzimática (ELISA), un radioinmunoensayo (RIA) o inmunohistoquímica de tejidos. Alternativa al marcado de la molécula de anticuerpo, la presencia de LAG-3 se puede

analizar en una muestra mediante un inmunoensayo de competición que utiliza estándares marcados con una sustancia detectable y una molécula de anticuerpo sin marcar. En este ensayo, la muestra biológica, los patrones marcados y la molécula de anticuerpo se combinan y se determina la cantidad de patrón marcado unido a la molécula de unión no marcada. La cantidad de LAG-3 en la muestra es inversamente proporcional a la cantidad de patrón marcado unido a la molécula de anticuerpo.

Ácidos nucleicos

La invención también presenta ácidos nucleicos que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican regiones variables de cadena pesada y ligera y CDRs de las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3 de la invención. Por ejemplo, la invención presenta un primer y segundo ácido nucleico que codifica regiones variables de cadena pesada y ligera, respectivamente, de una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 de la invención. El ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos como se establece en las tablas aquí, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, o que difiere en no más de 3, 6, 15, 30 o 45 nucleótidos de las secuencias mostradas en las tablas de este documento).

En ciertas realizaciones, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica una región variable de la cadena pesada de la invención que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en las tablas aquí, y una secuencia de nucleótidos que codifica una región variable de la cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de la invención como se expone en las tablas de la presente. En aún otra realización, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica regiones variables de cadena pesada y ligera que tienen una secuencia de aminoácidos como se expone en las tablas aquí, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia de al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idénticas a las mismos, y/o que tienen una o más sustituciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En ciertas realizaciones divulgadas, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos o tres CDRs de una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de nucleótidos como se expone en las tablas aquí, una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o capaz de hibridarse bajo las condiciones rigurosas descritas aquí). En otra realización, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos o tres CDRs de una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de nucleótidos como se expone en las tablas aquí, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o capaz de hibridarse bajo las condiciones rigurosas descritas aquí). En aún otra realización, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDRs de regiones variables de cadena pesada y ligera que tienen la secuencia de nucleótidos como se expone en las tablas aquí, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o capaz de hibridarse bajo las condiciones rigurosas descritas aquí).

En otro aspecto, la solicitud presenta células huésped y vectores que contienen los ácidos nucleicos descritos aquí. Los ácidos nucleicos pueden estar presentes en un único vector o en vectores separados presentes en la misma célula huésped o célula huésped separada, como se describe con más detalle a continuación.

Vectores

Además se proporcionan en el presente documento vectores que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento. En una realización, los vectores comprenden nucleótidos que codifican una molécula de anticuerpo descrita aquí. En una realización, los vectores comprenden las secuencias de nucleótidos descritas aquí. Los vectores incluyen, pero no se limitan a, un virus, plásmido, cósmido, fago lambda o un cromosoma artificial de levadura (YAC).

Se pueden emplear numerosos sistemas de vectores. Por ejemplo, una clase de vectores utiliza elementos de ADN que se derivan de virus animales tales como, por ejemplo, virus del papiloma bovino, virus del poliovirus, adenovirus, virus vaccinia, baculovirus, retrovirus (virus del sarcoma de Rous, MMTV o MOMLV) o virus SV40. Otra clase de vectores utiliza elementos de ARN derivados de virus de ARN tal como el virus Semliki Forest, el virus de la encefalitis equina oriental y los flavivirus.

Además, las células que han integrado establemente el ADN en sus cromosomas pueden seleccionarse introduciendo uno o más marcadores que permitan la selección de células huésped transfectadas. El marcador puede proporcionar, por ejemplo, prototropía a un huésped auxotrófico, resistencia a biocidas (por ejemplo, antibióticos) o resistencia a metales pesados tales como cobre o similares. El gen marcador seleccionable se puede unir directamente a las secuencias de ADN que se van a expresar o introducir en la misma célula por cotransformación. También se pueden necesitar elementos adicionales para una síntesis óptima de ARNm. Estos elementos pueden incluir señales de empalme, así como promotores transcripcionales, potenciadores y señales de terminación.

Una vez que el vector de expresión o la secuencia de ADN que contiene los constructos se ha preparado para la expresión, los vectores de expresión pueden transfectarse o introducirse en una célula huésped apropiada. Se pueden emplear diversas técnicas para lograr esto, tales como, por ejemplo, fusión de protoplastos, precipitación con fosfato

de calcio, electroporación, transducción retroviral, transfección viral, pistola génica, transfección basada en lípidos u otras técnicas convencionales. En el caso de la fusión de protoplastos, las células se cultivan en medios y se seleccionan para la actividad apropiada.

- 5 Los expertos en la técnica conocen métodos y condiciones para cultivar las células transfectadas resultantes y para recuperar la molécula de anticuerpo producida, y pueden variarse u optimizarse dependiendo del vector de expresión específico y la célula huésped de mamífero empleada, con base en la presente descripción.

Células

La invención también proporciona células huésped que comprenden un ácido nucleico que codifica una molécula de anticuerpo de la invención.

- 10 En una realización, las células huésped están modificadas genéticamente para comprender ácidos nucleicos que codifican la molécula de anticuerpo.

- 15 En una realización, las células huésped se modifican genéticamente usando un casete de expresión. La frase "casete de expresión" se refiere a secuencias de nucleótidos, que son capaces de afectar la expresión de un gen en hospedadores compatibles con tales secuencias. Tales casetes pueden incluir un promotor, un marco de lectura abierto con o sin intrones y una señal de terminación. También se pueden usar factores adicionales necesarios o útiles para efectuar la expresión, tales como, por ejemplo, un promotor inducible.

La invención también proporciona células huésped que comprenden los vectores de la invención.

- 20 La célula puede ser, pero no limitada a, una célula eucariota, una célula bacteriana, una célula de insecto o una célula humana. Las células eucariotas adecuadas incluyen, pero sin limitación, células Vero, células HeLa, células COS, células CHO, células HEK293, células BHK, células MDCKII y línea celular Per C6 (por ejemplo, células PER C6 de Crucell). Las células de insecto adecuadas incluyen, pero no se limitan a, células Sf9.

Tabla 1. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos para moléculas de anticuerpos murinos quiméricos y humanizados. Las moléculas de anticuerpo incluyen mAb murino BAP050, mAbs quiméricos BAP050-chi, mAbs humanizados BAP050-hum01 a BAB050-hum20, mAbs humanizados BAP050-hum01-Ser a BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser a BAP050-hum20-Ser, y mAbs humanizados BAP050-Clon-F a BAP050-Clon-J. Se muestran las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las CDRs de cadena pesada y ligera, las regiones variables de cadena pesada y ligera, y las cadenas pesadas y ligeras.

BAP050 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFLLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 6	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISKASGFTLTNYGMN WVRQTPGKGLKWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFAF SLETSASTASLQINNLIKADTATYFCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTAVTVSS
SEQ ID NO: 7	DNA VH	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAA GAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCCCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGAGGCAGACTCCAGGAAAGGTTTAAAGTG GATGGGCTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGTTTGCCTTC TCTTTGGAGACCTCTGCCAGCACTGCCTCTTTGCA GATCAACAACCTCAAAAATGCGGACACGGCTACAT ATTTCTGTGCAAGAAACCCCTTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGTCA AGGAACCGCAGTCACCGTCTCTCTCA
BAP050 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 16	VL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSQQDISNYLNW YQQKPDGTVKVLIIYTTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLELEDIATYYCQQYYNLPWTFGGGTKLE IK
SEQ ID NO: 17	DNA VL	GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTC TGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG

ES 2 770 684 T3

		TATCAGCAGAAACCAGATGGAACGTGTTAAAGTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGAGTCC CATCAAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAT TATCTCTCACCATCAGCAACCTGGAACTCGAAGA TATTGCCACATACTATTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGTTGGAA ATCAAA
BAP050-chi HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 20	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGFTLTNYGMN WVRQTPGKGLKWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFAF SLETSASTASLQINNLLKNADTATYFCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 21	DNA VH	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAA GAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCTCACAACCTATGGAATGAAC TGGGTGAGGCAGACTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTG GATGGGCTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGTTTGCCTTC TCTTTGGAGACCTCTGCCAGCACTGCCTCTTTGCA GATCAACAACCTCAAAAATGCGGACACGGCTACAT ATTTCTGTGCAAGAAACCCCCCTTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGCGCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 22	HC	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGFTLTNYGMN WVRQTPGKGLKWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFAF SLETSASTASLQINNLLKNADTATYFCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 23	DNA HC	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAA GAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCTCACAACCTATGGAATGAAC TGGGTGAGGCAGACTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTG GATGGGCTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGTTTGCCTTC TCTTTGGAGACCTCTGCCAGCACTGCCTCTTTGCA GATCAACAACCTCAAAAATGCGGACACGGCTACAT ATTTCTGTGCAAGAAACCCCCCTTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGCGCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC

		AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCTGTTCCTCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAA GACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-chi LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 24	VL	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCSSSQDISNYLNW YQQKPDGTVKVLIIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLELEDIATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 25	DNA VL	GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTC TGCCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAACCAGATGGAAGTGTAAAGTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGAGTCC CATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAT TATTCTCTCACCATCAGCAACCTGGAAGTCGAAGA TATTGCCACATACTATTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 26	LC	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCSSSQDISNYLNW YQQKPDGTVKVLIIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLELEDIATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN

ES 2 770 684 T3

		RGEC
SEQ ID NO: 27	DNA LC	GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTC TGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAACCAGATGGAACGTGTTAAAGTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGAGTCC CATCAAGGTTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAT TATTCTCTCACCATCAGCAACCTGGAACCTGAAGA TATTGCCACATACTATTGTCTAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum01 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 29	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAATACTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACCTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGACACCTCTGTCTAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS

		RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTACAGCAGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACACTACAA GACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum01 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 33	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG

		TATCAGCAGAAACCAGGGAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 34	LC	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 35	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTC CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum02 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQTTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGACACCTCTGTGAGCAGCAGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA

		GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTITCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGAGACATCAGTC TTCTGTTCCTCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCACAAAGGCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGACAACACTACAA GACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum02 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 37	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTCACTGGCAGCGGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 39	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTCACTGGCAGCGGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTC CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum03 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 29	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGCGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVKRVERESKYGPPCPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGCGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCTCCCGTCTCCATCGAGA

ES 2 770 684 T3

		AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum03 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLIIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 41	DNA VL	GAAATGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLIIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLS SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
SEQ ID NO: 43	DNA LC	GAAATGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTC CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA

ES 2 770 684 T3

		GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum04 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHL QDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKSKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACT

ES 2 770 684 T3

		CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT CCCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCTGTGTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAA GACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAGAGC AGGTGGCAGGAGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum04 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 44	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 45	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAC TTCATCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 46	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 47	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG

		TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGTCTCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAC TTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum05 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFLLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 29	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTTCACAACTATGGAATGAAC

		TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACCTGCAACGTA GATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCTTCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACATAAA GACCACGCCCTCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum05 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 48	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSSQDISNYLNW YQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 49	DNA VL	GAAATTGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTC TTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA

ES 2 770 684 T3

		TGCTGCAACATATTACTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 50	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEN
SEQ ID NO: 51	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTC TTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum06 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 29	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGACACCTCTGTGACGACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG

		TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSKV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNQGPPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK
SEQ ID NO: 31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGACACCTCTGTGACGACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTGCTGGAACCTCAGCGCCCTGACCAGCGCGTG CACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGGACCATCAGTC TTCTGTTCCTCCCCAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCCTGCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACA GACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum06 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 52	VL	DIVMTQTPLSLPVTTPGEPASISCSSSQDISNYLNW YQOKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISLQPDDEFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 53	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 54	LC	DIVMTQTPLSLPVTTPGEPASISCSSSQDISNYLNW YQOKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISLQPDDEFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLS SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 55	DNA LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTC CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum07 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTTVSS
SEQ ID NO: 29	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG

		TTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCGACAAAGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTITCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNQGPPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCGACAAAGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCTGTCTCCCCCAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCCTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAGAACAATAACA GACCACGCCTCCCGTGTGAGTCCGACGGCTCCT

ES 2 770 684 T3

		TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum07 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 56	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDEFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 57	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTACGCGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCATCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 58	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDEFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 59	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTACGCGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCATCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTC CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum08 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GF'LTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGT'TVTVSS
SEQ ID NO: 29	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKD'TLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTIKAKQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYK'TTPVLDSDGSFFLYSRLTVDDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGT'TCCCCCAAACCAAGGACACTCTCAT

		GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCGCCCCCATCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAA GACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum08 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQKPGQAPRLIIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 61	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTCCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTGTGCAACTTATTACTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQKPGQAPRLIIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSI SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 63	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTCCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTGTGCAACTTATTACTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAA

ES 2 770 684 T3

		ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCGTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum09 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 65	DNA VH	CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGACACCTCTGTGAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGCGCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 66	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWWYDGVGVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTI LPPSQEFEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 67	DNA HC	CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGACACCTCTGTGAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT

ES 2 770 684 T3

		ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTACGCGTCTCACCCTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACA GACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum09 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNW YQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGT FTLTINNIESEDAAYYFCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 37	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTCACTGGCAGCGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCCGCCAAGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNW YQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGT FTLTINNIESEDAAYYFCQYYNLPWTFGQGTKVE

		IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 39	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTGAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum10 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GF'LTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGT'TVTVSS
SEQ ID NO: 65	DNA VH	CAGGTTGAGTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGAGCACGGCATACTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 66	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHLH

		QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 67	DNA HC	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGACCCCTGAGGTCAGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCACAAAGGCCTCCCGTCTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACCTACAA GACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum10 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 41	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGCC CGTCACCCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTGACAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 43	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGCC CGTCACCCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTGACAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum11 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFLLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 65	DNA VH	CAGGTTCAAGTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA

ES 2 770 684 T3

		GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 66	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SAKAGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGLK
SEQ ID NO: 67	DNA HC	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGGACCATCAGTC TTCTGTTCCTCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACACTACAA GACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA

BAP050-hum11 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 56	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDFFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 57	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTGTCAACTTATTACTGTGACAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 58	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDFFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEN
SEQ ID NO: 59	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTGTCAACTTATTACTGTGACAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum12 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 65	DNA VH	CAGGTTCAAGTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCTCC
SEQ ID NO: 66	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 67	DNA HC	CAGGTTCAAGTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCTGTGTCCCCCAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA

ES 2 770 684 T3

		CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACAA GACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum12 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 61	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 63	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA

ES 2 770 684 T3

		CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum13 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 68	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 69	DNA VH	CAGGTTACAGTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 70	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 71	DNA HC	CAGGTTACAGTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG

ES 2 770 684 T3

		CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGGACCATCAGTC TTCTGTGTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACA GACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum13 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNW YQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGT FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 37	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTTCAGTGGCAGCGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNW YQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGT FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 39	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAAACAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGCGCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum14 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 72	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 73	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAATCTCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 74	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPAPAEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 75	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCCTCACAACATATGGAATGAAC TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTG GCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTG CACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCTGTTCCTCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTACGCTCCTCACCCTGCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCGAGCCGGAGAACAATAACA GACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum14 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSTSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 41	DNA VL	GAAATGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGCC CGTACCCCTTGGACAGCCGGCTCCATCTCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCT

ES 2 770 684 T3

		CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 43	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGCC CGTCACCCCTTGGACAGCCGGCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTC CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCCTC AGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum15 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 72	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 73	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCTCACAACCTATGGAATGAAC TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGACACCTCTGTGAGCACGCGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC

SEQ ID NO: 74	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGFTLTNYGMN WIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK
SEQ ID NO: 75	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATACTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCTGTCTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCCTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAA GACCACGCCCTCCCGTGTGCTGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum15 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 61	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTACGCGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLS SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 63	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTACGCGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum16 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 76	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGFTLTNYGMN

ES 2 770 684 T3

		WVRQATGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 77	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAA AAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGG GTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGAGTCACCATC TCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTGCA GTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCTCC
SEQ ID NO: 78	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGFTLTNYGMN WVRQATGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGK
SEQ ID NO: 79	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAA AAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGG GTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGAGTCACCATC TCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTGCA GTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCTGTGTCCCCCAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG

		CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATA GACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum16 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 61	DNA VL	GAAATTGTGTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 63	DNA LC	GAAATTGTGTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC

ES 2 770 684 T3

		AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum17 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 80	VH	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISTLKAEDTATYFCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 81	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGTCTGAGTTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAAGG CTTCTGGATTACCCCTGACTAACTATGGCATGAAT TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCTTGAGTG GATGGGATGGATCAACACCGACACTGGGGAGCCAA CGTATGCCGATGACTTCAAGGGACGGTTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACACGGCATATCTGCA GATCAGCACGCTAAAGGCTGAGGACACTGCTACAT ATTTCTGTGCAAGAAACCCCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 82	HC	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISTLKAEDTATYFCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPAPAEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 83	DNA HC	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGTCTGAGTTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAAGG CTTCTGGATTACCCCTGACTAACTATGGCATGAAT TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCTTGAGTG GATGGGATGGATCAACACCGACACTGGGGAGCCAA CGTATGCCGATGACTTCAAGGGACGGTTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACACGGCATATCTGCA GATCAGCACGCTAAAGGCTGAGGACACTGCTACAT ATTTCTGTGCAAGAAACCCCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA

ES 2 770 684 T3

		GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAA GACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum17 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 84	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 85	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCT CCTCTAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCT GATCTACTATACATCCACTTTGCACCTGGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGAT TTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TATTGCAACATATTACTGTCAACAGTATTATAATC TCCCTTGACGTTTCGGCCAAGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 86	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
SEQ ID NO: 87	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCT CCTCTAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCT

		GATCTACTATACATCCACTTTGCACCTGGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGTGGGAAGTGGATCTGGGACAGAT TTTACTTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TATTGCAACATATTACTGTCAACAGTATTATAATC TCCCTTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCGTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum18 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 29	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTAAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCGACAAAGGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGACACCTCTGTGAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTAAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCGACAAAGGGCTTGAGTG

		GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGAGCAGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTACGCGTCCTCACCCTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAGAACAATA GACCACGCCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum18 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 88	VL	ATQITQSPSSI.SASVGDRTTITCSSSQDISNYLNW YQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 89	DNA VL	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCACTCTGTAGGAGACAGATCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTGAGCGGAGTGGATCTGGGACAGAT TTCATCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTGAGCAGTATTATAACC

ES 2 770 684 T3

		TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 90	LC	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSSLQPEDFATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEN
SEQ ID NO: 91	DNA LC	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCATCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum19 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GF'TLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGT'TVTVSS
SEQ ID NO: 29	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACCTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGAGCAGCGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFPLAPCS

		RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNYHTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAACTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGACCAACCGTGACCGTGTCTCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGCGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCTCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACATACAA GACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum19 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 92	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQOKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 93	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAA
SEQ ID NO: 94	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQOKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLS SSTLTLSKADYEKKHVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 95	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTC CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum20 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTTVSS
SEQ ID NO: 65	DNA VH	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG

		CTTCTGGATTACCCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 66	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 67	DNA HC	CAGGTTACAGTCGGTGACAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCTGCAAGG CTTCTGGATTACCCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCTGTCTCCCCCAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCCTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAGAACAACATACAA GACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT

ES 2 770 684 T3

		TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum20 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 96	VL	DIVMTQTPLSLPVTTPGEPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 97	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAC TTCCTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 98	LC	DIVMTQTPLSLPVTTPGEPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 99	DNA LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAC TTCCTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum01-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GF'LTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGT'TVTVSS
SEQ ID NO: 101	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTIKAKQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT

		GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCGCCCCCATCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAA GACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum01-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 33	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 34	LC	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSL SSTLTLSKADYEKKHVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 35	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA

		ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum02-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGACACCTCTGTGAGCAGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTI.PPSQEFMTKNQVSL.TC.I.VKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGACACCTCTGTGAGCAGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT

ES 2 770 684 T3

		ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTACGCGTCTCACCCTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACA GACCACGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum02-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCSSSQDISNYLNW YQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGT FTLTINNIESEDAAYYFCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 37	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTCACTGGCAGCGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCSSSQDISNYLNW YQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGT FTLTINNIESEDAAYYFCQYYNLPWTFGQGTKVE

		IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 39	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTGAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum03-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GF'LTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGT'TVTVSS
SEQ ID NO: 101	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH

		QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCGACAAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGCGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGACCCCTGAGGTCAGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCACAAAGGCCTCCCGTCTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAA GACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum03-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSQQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 41	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 43	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTC CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCTGAGCTCGCCCTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum04-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 101	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAATATCTCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA

ES 2 770 684 T3

		GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGLK
SEQ ID NO: 103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCATGCCACCGT GCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGACCATCAGTC TTCTGTTCCTCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACACTACAA GACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA

BAP050-hum04-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 44	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 45	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAC TTCCTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTCAGTGTATTACTGTGACAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAA
SEQ ID NO: 46	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEN
SEQ ID NO: 47	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAC TTCCTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTCAGTGTATTACTGTGACAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum05-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCTGTGTCCCCCAAACCCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA

ES 2 770 684 T3

		CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACAA GACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum05-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 48	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 49	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTC TTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 50	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 51	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTC TTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA

ES 2 770 684 T3

		CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum06-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 101	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGK
SEQ ID NO: 103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCGCTTCCACCA AGGGCCCATCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG

		CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCTCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACA GACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum06-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 52	VL	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCSQQDISNYLNW YQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISLQPDDEFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 53	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTGTCAACTTATTACTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 54	LC	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCSQQDISNYLNW YQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISLQPDDEFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEK

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 55	DNA LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGCGCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum07-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 101	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPAPAEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK

SEQ ID NO: 103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAATACTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTG CACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGACCATCAGTC TTCTGTTCCTCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTACGCTCCTCACCCTGCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCGAGCCGAGAGCAACTACAA GACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum07-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 56	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISLQPDFFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 57	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT

		GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTGTCAACTTATTACTGTGACAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 58	LC	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDFFATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 59	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTGTCAACTTATTACTGTGACAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTC CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum08-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 101	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAACTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGACACCTCTGTGAGCACGCGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCGACAAAGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATACTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCTGTCTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCCTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAAGCCGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGTGCTGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum08-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 61	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTACGCGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTCGCAACTTATTACTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 63	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTACGCGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTCGCAACTTATTACTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum09-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN

ES 2 770 684 T3

		WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 105	DNA VH	CAGGTTCAAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCTCC
SEQ ID NO: 106	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 107	DNA HC	CAGGTTCAAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCTGTGTCCCCCAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG

		CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAA GACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCCTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum09-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 37	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTG TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTCAAGTGGCAGCGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 39	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTG TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTCAAGTGGCAGCGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTC CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC

ES 2 770 684 T3

		AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum10-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 105	DNA VH	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 106	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPAPAEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSLTVLH QDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 107	DNA HC	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA

ES 2 770 684 T3

		GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAA GACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum10-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 41	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTGACAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
SEQ ID NO: 43	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT

		CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTGACAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCGTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum11-Ser HC		
SEQ ID NO: (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTTVTVSS
SEQ ID NO: 105	DNA VH	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 106	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 107	DNA HC	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG

		GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAGAACAACATA GACCACGCCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum11-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 56	VL	DIQMTQSPSSISASVGDRTTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDEFATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 57	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTACGCGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCATCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTGACAGTATTATAACC

ES 2 770 684 T3

		TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 58	LC	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISLQPDFFATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEN
SEQ ID NO: 59	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCATCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum12-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GF'TLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGT'TVTVSS
SEQ ID NO: 105	DNA VH	CAGGTTACAGTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCCCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGAGCAGCGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 106	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFPLAPCS

		RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHL QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNYHTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 107	DNA HC	CAGGTTGAGTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCTCACAACCTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACACGCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTGGACACCTCTGTGACGACGGCATACTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGACACCGTGACCGTGTCTCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACGAGCGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGAGCTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGCGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCTCCCGTCTCTCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACATACAA GACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum12-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQOKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 61	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQOKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLS SSTLTLSKADYEKKHVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 63	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCTTCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum13-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 108	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTTVSS
SEQ ID NO: 109	DNA VH	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG

		CTTCTGGATTACCCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 110	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 111	DNA HC	CAGGTTCACTGCGTCCGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCTGCAAGG CTTCTGGATTACCCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCTGTCTCCCCCAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCCTCCGCTCTCCATCGAGA AAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAGAACAATAACA GACCACGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCT

ES 2 770 684 T3

		TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum13-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 37	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTCAAGTGGCAGCGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 39	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTCAAGTGGCAGCGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTC CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum14-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GF'LTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 8	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGT'TVTVSS
SEQ ID NO: 9	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 18	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKD'TLMI SRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTIKAKQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYK'TTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 19	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT

		GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCGCCCCCATCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAA GACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum14-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSQQDISNYLNW YQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 41	DNA VL	GAAATTGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSQQDISNYLNW YQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSL SSTLTLSKADYEKKHVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 43	DNA LC	GAAATTGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA

ES 2 770 684 T3

		ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCGTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum15-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 8	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTTTVTVSS
SEQ ID NO: 9	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGAGCAGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 18	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTI LPPSQEFEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 19	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACATATGGAATGAAC TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGAGCAGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT

ES 2 770 684 T3

		ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCTGTGTCCCCCAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTACGCGTCTCACCGTCTGCGAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAA GACCACGCCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum15-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 61	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGAGTGGATCTGGGACAGAT TTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE

		IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 63	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum18-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GF'LTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGT'TVTVSS
SEQ ID NO: 101	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAACTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGCGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHLH

		QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGCGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCGGCTGTCTTACAGTCTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCACAAAGGCCTCCCGTCTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAA GACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum18-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 88	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 89	DNA VL	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 90	LC	AIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEN
SEQ ID NO: 91	DNA LC	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGCGCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum19-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFLLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 101	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAATATCTCTGCAAGG TTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA

		GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHL QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SAKAKQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTACCCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACGACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCATGCCACCGT GCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGACCATCAGTC TTCTGTTCCTCCCCAAAACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACACTACAA GACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA

ES 2 770 684 T3

BAP050-hum19-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 92	VL	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 93	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTGACAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAA
SEQ ID NO: 94	LC	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSL SSTLTLSKADYEKKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 95	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTGACAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum20-Ser HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTTVTVSS
SEQ ID NO: 105	DNA VH	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCTCC
SEQ ID NO: 106	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSLSLGTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 107	DNA HC	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTACCTCACAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTGACACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGGACCATCAGTC TTCTGTGTCCCCCAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA

		CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCC TCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAA GACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum20-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 96	VL	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 97	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAC TTCCTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAA
SEQ ID NO: 98	LC	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCFLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
SEQ ID NO: 99	DNA LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAC TTCCTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTGAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAA

		CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCTTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-Clon-F HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 112	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGG TGTCCGGCTTCACCTGACCAACTACGGCATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAATG GATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCTGTGTTT TCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCA GATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCT
SEQ ID NO: 113	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQF NWKVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 114	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGG TGTCCGGCTTCACCTGACCAACTACGGCATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAATG GATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCTGTGTTT TCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCA GATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCA AGGGGCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCTGCTCC AGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG

		CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCG TGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCT GTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCA GCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTG GACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG GGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCTGCCCCCCT GCCAGCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTG TTCCTGTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCTGAT GATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGG TGGACGTGTCCAGGAGGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGC CAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAAACAGCA CCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTA GGTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAA AGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAG CCCCAGGTCTACACCTGCCACCCAGCCAAGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAATAACA GACCACCCCCCAGTGTGACAGCGACGCGAGCT TCTTCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCC AGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-Clon-F LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 115	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTT CCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTGAACCTGG TATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTGC CCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAC TTACCTTCACCATCAGCTCCCTGGAAGCCGAGGA CGCCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACC TGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 34	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE

SEQ ID NO: 117	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTT CCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTGAACTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTGC CCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAC TTTACCTTCACCATCAGCTCCCTGGAAGCCGAGGA CGCCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACC TGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCAT CTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTAC CCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTG AGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCACAAAGGTGTACGCCCTGTGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
BAP050-Clon-G HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 112	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGG TGTCCGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAATG GATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCTGTGTTT TCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCTACCTGCA GATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCT
SEQ ID NO: 113	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWKVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG

SEQ ID NO: 114	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGG TGTCGGGCTTCACCTGACCAACTACGGCATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAATG GATGGGCTGGATCAACACCGACACCGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTTCGTGTTC TCCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCA GATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCCCGGAACCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCA AGGGGCCAGCGTGTTCCTTGGCCCTGCTCC AGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCTGGGCTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCG TGTCCTGGAACAGCGAGCCCTGACAGCGGCGTG CACACCTTCCCGCCGTGTGCAGAGCAGCGCCT GTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCA GCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTG GACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG GGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCTGCCCTCCCT GCCAGCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTG TTCTGTTCCTCCCAAGCCCAAGGACACCTGAT GATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGG TGGACGTGTCCAGGAGGACCCGAGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGC CAAGACCAAGCCAGAGAGGAGCAGTTAACAGCA CCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGACCGTGTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTA GGTCTCCAACAAGGGCTGCCAAGCAGCATCGAAA AGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAG CCCCAGGTCTACACCTGCCACCCAGCCAAGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTCTACCAAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAA GACCACCCCCCAGTGTGGACAGCGACGGCAGCT TCTTCCTGTACAGCAGGTGACCGTGGACAAGTCC AGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-Clon-G LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGT FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 118	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTT CCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTGAACCTGG TATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCT

		GATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATCC CCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCAGAC TTCACCCTGACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGA CGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACC TGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSSSQDISNYLNW YQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYFCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLS SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 120	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTT CCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTGAACTGG TATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATCC CCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCAGAC TTCACCCTGACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGA CGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACC TGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAGGTGGAA ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCAT CTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTAC CCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTG AGCAGCACCTTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCACAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGCTGATGAATTC
BAP050-Clon-H HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFLLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 121	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCTGCAAGG CCTCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAAC TGGGTGCGACAGGCCAGGGCCAGCGCTGGAATG GATCGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCTGTGTTT TCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCA GATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCGTGT ACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCT

SEQ ID NO: 122	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 123	DNA HC	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGCTCGCAAGG CCTCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAAC TGGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATG GATCGGCTGGATCAACACCGACACCGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCTGTGTT TCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCTACCTGCA GATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCCCGGAACCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCA AGGGGCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCTGCTCC AGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCG TGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCCGCCGTGTGTCAGAGCAGCGCCT GTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCA GCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTG GACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG GGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCTGCCCCCCT GCCAGCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTG TTCCTGTTCCTCCCAAGCCCAAGGACACCTGAT GATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGG TGGACGTGTCCAGGAGGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGC CAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCA CCTACCGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGTCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTA GGTCTCCAACAAGGGCTGCCAAGCAGCATCGAAA AGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAG CCCCAGGTCTACACCTGCCACCCAGCCAAGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAA GACCACCCCCAGTGTGTCAGCAGCGACGGCAGCT TCTTCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCC AGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-Clon-H LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL

SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGT FTLTINNIESEDAAYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 118	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTT CCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAAGTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACTACCTCCACCCTGCACCTGGGCATCC CCCTTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGAC TTCACCTTGACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGA CGCCGCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACC TGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGT FTLTINNIESEDAAYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSL SSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEN
SEQ ID NO: 120	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTT CCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAAGTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACTACCTCCACCCTGCACCTGGGCATCC CCCTTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGAC TTCACCTTGACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGA CGCCGCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACC TGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTTCAT CTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGTCTGTGAACAACCTTCTAC CCCAGGAGGCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTG AGCAGCACCTTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
BAP050-Clon-I HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN

		WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 124	DNA VH	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAA GAAGCCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGG CATCCGGATTACCCCTACCAATTACGGGATGAAC TGGGTCAGACAGGCCCGGGGTCAACGGCTGGAGTG GATCGGATGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTA CCTACGCGGACGATTTCAAGGGACGGTTCGTGTTT TCCCTCGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCA AATCTCCTCACTGAAAGCGGAGGACACCGCGTGT ACTATTGCGCGAGGAACCCGCCCTACTACTACGGA ACCAACAACGCCGAAGCCATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACTGTGACTGTGTCCAGC
SEQ ID NO: 125	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCGGCGCCGAAGTGAA GAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGG CCTCTGGCTTCACCCCTGACCAACTACGGCATGAAC TGGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATG GATCGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTT TCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCA GATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCA GGGCACCACTGTGACTGTGTCCCTCT
SEQ ID NO: 122	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKYTCNV DHKPSNTKVKRVERSKYGPCCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWFYVDGVEVHNATKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 126	DNA HC	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAA GAAGCCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGG CATCCGGATTACCCCTACCAATTACGGGATGAAC TGGGTCAGACAGGCCCGGGGTCAACGGCTGGAGTG GATCGGATGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTA CCTACGCGGACGATTTCAAGGGACGGTTCGTGTTT TCCCTCGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCA AATCTCCTCACTGAAAGCGGAGGACACCGCGTGT ACTATTGCGCGAGGAACCCGCCCTACTACTACGGA ACCAACAACGCCGAAGCCATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACTGTGACTGTGTCCAGCGCGTCCACTA AGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGAGC CGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTG CCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCG TGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTG CACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCT GTACTCGCTGTCGTGCGTGGTCACGGTGCCATCAT CTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTG GACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCG

		CGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCCGCTT GTCCCGCGCCGGAGTTCTCGGCGGTCCCTCGGTC TTTCTGTTCCACCGAAGCCCAAGGACACTTGTAT GATTTCGCCGACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCG TGGACGTGTACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTC AATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGC CAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCA CTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCAT CAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAA AGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAA AGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGA CCCCAAGTGTATACCTGCCACCGAGCCAGGAAGA AATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTG TGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCCACGGCCAGCCGGAAAACAATACAA GACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCT TCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGC AGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTAGCTGTCTGT GATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGA AGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 127	DNA HC	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCTGCAAGG CCTCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAAC TGGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGTGGAATG GATCGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTA CCTACGCGGACGACTTCAAGGGCAGATTCTGTGTTT TCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCA GATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCGTGT ACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCGGAGGCCATGGACTATTGGGGCCA GGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCA AGGGGCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCTGCTCC AGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCG TGTCTTGAAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGCGTG CACACCTTCCCCGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCT GTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCA GCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTG GACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG GGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCCTGCCCCCCT GCCCAGCCCCGAGTTCTGGGCGGACCCAGCGTG TTCCTGTTCCCCCCAAGCCCAAGGACACCTGAT GATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGG TGGACGTGTCCAGGAGGACCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGACGCGTGGAGGTGCACAACGC CAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAAACAGCA CCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGACCGTGTGTCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAAGGTACAAGTGTA GGTCTCCAACAAGGGCTGCCAAGCAGCATCGAAA AGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAG CCCCAGGTCTACACCTGCCACCCAGCCAAGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAATACAA GACCACCCCCCAGTGTGGACAGCGACGGCAGCT TCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCC AGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGTCCGT

		GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-Clon-I LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 56	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDEFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 128	DNA VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAG CGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTA GCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAGTGG TATCTGCAGAAGCCCGGTCAATCACCTCAGCTGCT GATCTACTACACTAGCACCTGCACCTGGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAG TTCACCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGACGA CTTCGCTACCTACTACTGTGACAGTACTATAACC TGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAG ATTAAG
SEQ ID NO: 129	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTT CCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTGAAGTGG TATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCT GATCTACTACACCTCCACCTGCACCTGGGCGTGC CCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAG TTTACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGACGA CTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACC TGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 58	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDEFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
SEQ ID NO: 130	DNA LC	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAG CGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTA GCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAGTGG TATCTGCAGAAGCCCGGTCAATCACCTCAGCTGCT GATCTACTACACTAGCACCTGCACCTGGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAG TTCACCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGACGA CTTCGCTACCTACTACTGTGACAGTACTATAACC TGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAG ATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCAT CTTCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGCTGTGAACAATTCTAC CCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA

		CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTG AGCAGCACCTTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
SEQ ID NO: 131	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTT CCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTGAACTGG TATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCCTAGCTGCT GATCTACTACACCTCCACCTGACCTGGGCGTGC CCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAG TTTACCCTGACCATCAGCTCCCTGACAGCCGACGA CTTCCGCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACC TGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAGGTGGAA ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCAT CTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTAC CCCAGGGAGGCCAAGGTGCACTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTG AGCAGCACCTTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
BAP050-Clon-J HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 108	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 132	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAG CTAGTGGCTTCACCCTGACTAACTACGGGATGAAC TGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTG GATGGGCTGGATTAACACCGACACCGGCAGCCTA CCTACGCCGACGACTTTAAGGGCAGATTCTGTGTT AGCCTGGACACTAGTGTGTCTACCGCTACCTGCA GATCTCTAGCCTGAAGGCCGAGGACACCGCGTCT ACTACTGCGCTAGAAACCCCCCTACTACTACGGC ACTAACAACGCCGAGGCTATGGACTACTGGGGTCA AGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 133	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCTTGCAAGG CCTCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAGGGCCTGGAATG GATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCAGCCTA CCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCTGTGTT TCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCTACCTGCA GATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCGTGT

		ACTACTGCGCCCGGAACCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCT
SEQ ID NO: 134	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 135	DNA HC	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAG CTAGTGGCTTACCCCTGACTAACTACGGGATGAAC TGGGTCCGCCAGGCCCAAGGTCAAGGCCTCGAGTG GATGGGCTGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTTAAGGGCAGATTCTGTGTTT AGCCTGGACACTAGTGTGTCTACCGCCTACCTGCA GATCTCTAGCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAAACCCCTTACTACTACGGC ACTAACAACGCCGAGGCTATGGACTACTGGGTCA AGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTA AGGGCCCGTCCGTGTTCCCTTGGCACCTTGTAAGC CGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTG CCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCG TGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTG CACACCTTCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCT GTACTCGCTGTCGTGGTGGTCACGGTGCCCTTCAT CTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTG GACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCG CGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCGCCTT GTCCCGCGCCGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTC TTTCTGTTCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGAT GATTTCCTCGACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCTG TGGACGTGTACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTC AATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGC CAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCA CTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCAT CAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAA AGTGTCCAACAAGGACTTCCTAGCTCAATCGAAA AGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAA CCCCAAGTGTATACCTGCCACCGAGCCAGGAAGA AATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCTTG TGAAGGGCTTCTACCATCGGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAACAACATAAA GACCACCCCTCCGGTGTGGACTCAGACGGATCCT TCTTCCTCTACTCGCGGTGACCGTGGATAAGAGC AGATGGCAGGAGGAAATGTGTTTCACTGTTCTGT GATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGA AGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 136	DNA HC	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCTGGCGCTCCGTGAAGGTGTCTGCAAGG

		CCTCTGGCTTCACCCCTGACCAACTACGGCATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAATG GATGGGTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCTGTGTC TCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCTACCTGCA GATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTGTCTTACCA AGGGGCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCTGCTCC AGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCG TGTCTTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCT GTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCA GCAGCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTG GACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG GGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCCTGCCCCCCT GCCCAGCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTG TTCCTGTTCCCCCACAAGCCCAAGGACACCCTGAT GATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGG TGGACGTGTCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGC CAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAAACAGCA CCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTA GGTCTCCAACAAGGGCTGCCAAGCAGCATCGAAA AGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAG CCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAACAACTACAA GACCACCCCCCAGTGTGGACAGCGACGGCAGCT TCTTCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCC AGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTAGCTGCTCCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-Clon-J LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSSSQDISNYLNW YQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTG FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 137	DNA VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAG CGCTAGTGTGGCGGATAGAGTGACTATCACCTGTA GCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAGTGG TATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCTAAGCTGCT GATCTACTACACTAGCACCTGCACCTGGGAATCC CCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGCTACGGCACCGAC

ES 2 770 684 T3

		TTCACCCCTGACTATTAACAATATCGAGTCAGAGGA CGCCGCCTACTACTTCTGTGTCAGCAGTACTATAACC TGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCATAAGGTCGAG ATTAAG
SEQ ID NO: 118	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTT CCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTGAAGTGG TATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCCAAGCTGCT GATCTACTACACCTCCACCTGCACCTGGGCATCC CCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGAC TTCACCCCTGACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGA CGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACC TGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLS SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFN RGE
SEQ ID NO: 138	DNA LC	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAG CGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTA GCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAGTGG TATCAGCAGAAGCCCGTAAAGCCCCAAGCTGCT GATCTACTACACTAGCACCTGCACCTGGGAATCC CCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGCTACGGCACCGAC TTCACCCCTGACTATTAACAATATCGAGTCAGAGGA CGCCGCCTACTACTTCTGTGTCAGCAGTACTATAACC TGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCATAAGGTCGAG ATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCAT CTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTCTAC CCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTG AGCAGCACCTTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
SEQ ID NO: 139	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTT CCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTGAAGTGG TATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCCAAGCTGCT GATCTACTACACCTCCACCTGCACCTGGGCATCC CCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGAC TTCACCCCTGACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGA CGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACC TGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAGGTGGAA ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCAT CTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTCTAC CCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTG AGCAGCACCTTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACC

ES 2 770 684 T3

		AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
BAP050 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 142 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-chi HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 142 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-chi LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum01 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA

ES 2 770 684 T3

		GGCTATGGACTAC
BAP050-hum01 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum02 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum02 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum03 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum03 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum04 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAACACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum04 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum05 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAACACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum05 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum06 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAACACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum06 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum07 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum07 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum08 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum08 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum09 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum09 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum10 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCTCACAACACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum10 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum11 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCTCACAACACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum11 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum12 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTACCCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum12 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum13 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTACCCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum13 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum14 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTACCCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum14 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum15 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum15 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum16 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum16 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum17 HC		
SEQ ID NO: 152 (Kabat)	HCDR1	AACATATGGCATGAAT
SEQ ID NO: 153 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACTGGGGAGCCAACGTATGC CGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 142 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 154 (Chothia)	HCDR1	GGATTCACCCCTGACTAACTAT
SEQ ID NO: 155 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGGGAG

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 142 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum17 LC		
SEQ ID NO: 156 (Kabat)	LCDR1	TCCTCTAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAAT
SEQ ID NO: 157 (Kabat)	LCDR2	TATACATCCACTTTGCACCTG
SEQ ID NO: 158 (Kabat)	LCDR3	CAACAGTATTATAATCTCCCTTGGACG
SEQ ID NO: 159 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATTAGCAACTAT
SEQ ID NO: 160 (Chothia)	LCDR2	TATACATCC
SEQ ID NO: 161 (Chothia)	LCDR3	TATTATAATCTCCCTTGG
BAP050-hum18 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum18 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum19 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum19 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum20 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATATGGAATGAAC

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAACACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum20 LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum01-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAACACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum01-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum02-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAACACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum02-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum03-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTACCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum03-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum04-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTACCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum04-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum05-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTACCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum05-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum06-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum06-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum07-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum07-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum08-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTACCCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum08-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum09-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTACCCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum09-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum10-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTACCCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum10-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG

SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum11-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum11-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum12-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum12-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum13-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum13-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum14-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum14-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum15-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum15-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum18-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC

ES 2 770 684 T3

SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTACCCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum18-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum19-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTACCCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum19-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum20-Ser HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTACCCCTCACAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum20-Ser LC		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG

SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-Clon-F HC		
SEQ ID NO: 162 (Kabat)	HCDR1	AACACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 163 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGC CGACGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 164 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 165 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 166 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
BAP050-Clon-F LC		
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAAC
SEQ ID NO: 168 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 169 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 170 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACCTAC
SEQ ID NO: 171 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 172 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
BAP050-Clon-G HC		
SEQ ID NO: 162 (Kabat)	HCDR1	AACACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 163 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGC CGACGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 164 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 165 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 166 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
BAP050-Clon-G LC		
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAAC
SEQ ID NO: 168 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 169 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 170 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACCTAC
SEQ ID NO: 171 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 172 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
BAP050-Clon-H HC		
SEQ ID NO: 162 (Kabat)	HCDR1	AACACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 163 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGC CGACGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 164 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 165 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 166 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG

SEQ ID NO: 164 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
BAP050-Clon-H LC		
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAAC
SEQ ID NO: 168 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 169 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 170 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACCTAC
SEQ ID NO: 171 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 172 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
BAP050-Clon-I HC		
SEQ ID NO: 173 (Kabat)	HCDR1	AATTACGGGATGAAC
SEQ ID NO: 162 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 174 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTACCTACGC GGACGATTTCAGGGA
		TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGC CGACGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 163 (Kabat)	HCDR2	AAACCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGA AGCCATGGACTAC
SEQ ID NO: 175 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 164 (Kabat)	HCDR3	GGATTACCCCTACCAATTAC
SEQ ID NO: 176 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 165 (Chothia)	HCDR1	AACACCGACACCGGGGAG
SEQ ID NO: 177 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 166 (Chothia)	HCDR2	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGA AGCCATGGACTAC
SEQ ID NO: 175 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	HCDR3	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
BAP050-Clon-I LC		
SEQ ID NO: 178 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAAC
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	LCDR1	TACTACTAGCACCTGCACCTG
SEQ ID NO: 179 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 168 (Kabat)	LCDR2	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 180 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 169 (Kabat)	LCDR3	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
SEQ ID NO: 181 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACCTAC
SEQ ID NO: 170 (Chothia)	LCDR1	TACTACTAGC
SEQ ID NO: 182 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 171 (Chothia)	LCDR2	TACTATAACCTGCCCTGG
SEQ ID NO: 183 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
SEQ ID NO: 172 (Chothia)	LCDR3	
BAP050-Clon-J HC		
SEQ ID NO: 184 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGGATGAAC
SEQ ID NO: 162 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 185 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGC

		CGACGACTTTAAGGGC
SEQ ID NO: 163 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGC CGACGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 186 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 164 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 287 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACTAACTAC
SEQ ID NO: 165 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 177 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
SEQ ID NO: 166 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 186 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
BAP050-Clon-J LC		
SEQ ID NO: 178 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAAC
SEQ ID NO: 179 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 168 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 180 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 169 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 181 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
SEQ ID NO: 170 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACCTAC
SEQ ID NO: 182 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
SEQ ID NO: 171 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 183 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
SEQ ID NO: 172 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG

Tabla 2. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las regiones marco de cadena pesada y ligera para mAbs humanizados BAP050-hum01 a BAP050-hum20, BAP050-hum01-Ser a BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser a BAP050-hum20-Ser y BAP050-Clon-F a BAP050-Clon-J

	Secuencia de aminoácidos	Secuencia de nucleótidos
VHFW1 (tipo a)	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVS (SEQ ID NO: 187)	GAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAAGTAA GAAACCGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGG TCTCC (SEQ ID NO: 188)
		GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAAATCTCCTGCAAGG TTTCT (SEQ ID NO: 189)
VHFW1 (tipo b)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS (SEQ ID NO: 190)	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGGAGCCGAAAGTAA GAAGCCTGGAGCTCGGTGAAGGTGCTGCTGCAAGG CATCC (SEQ ID NO: 191)
		CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAAGTAA GAAACCTGGCGCTCCGTGAAGGTGCTCCTGCAAGG CCTCT (SEQ ID NO: 192)
		CAGGTTCACTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCT (SEQ ID NO: 193)
VHFW1 (tipo c)	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISKGS (SEQ ID NO: 194)	GAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAA AAAGCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGG GTCT (SEQ ID NO: 195)
VHFW1 (tipo d)	QVQLVQSGSELKPGASVKVSCKAS (SEQ ID NO: 196)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGTCTGAGTTGAA GAAGCCTGGGCTCAGTGAAGGTTCCTGCAAGG CTTCT (SEQ ID NO: 197)
VHFW2 (tipo a)	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO: 198)	TGGTCCGCCAGGCCCTCAGTCAAGGCCCTCGAGTG GATGGG (SEQ ID NO: 199)
		TGGGTGCACAGGCCCTGGACAGGGCCCTGGAATG GATGGG (SEQ ID NO: 200)
		TGGGTGCACAGGCCCTGGACAAAGGCTTGAGTG GATGGT (SEQ ID NO: 201)
VHFW2 (tipo b)	WVRQARGQRLIEWIG (SEQ ID NO: 202)	TGGGTGCACAGGCCGGGTCAACGGCTGGAGTG GATCGGA (SEQ ID NO: 203)
		TGGGTGCACAGGCCAGGGCCAGCGGCTGGAATG GATCGG (SEQ ID NO: 204)
		TGGGTGCACAGGCTCGTGACACAGCCCTTGAGTG GATAGT (SEQ ID NO: 205)
VHFW2 (tipo c)	WIRQSPSRGLEWL (SEQ ID NO: 206)	TGGATCAGGAGTCCCATCGAGAGGCTTGAGTG GCTGGGT (SEQ ID NO: 207)
VHFW2 (tipo d)	WVRQATGQGLEWMG (SEQ ID NO: 208)	TGGGTGCACAGGCCACTGGACAAAGGCTTGAGTG GATGGT (SEQ ID NO: 209)

	Secuencia de aminoácidos	Secuencia de nucleótidos
VHFW3 (tipo a)	RFVFSLDTSVSTAYLIQISLKAEDT AVYYCAR (SEQ ID NO: 210)	AGATTTGCTTCTCCTTGGACACCTCTGTGAGCAC GGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGG ACACTGCCGTGTATTACTGTGCAAGA (SEQ ID NO: 211)
VHFW3 (tipo a Ser)	RFVFSLDTSVSTAYLIQISLKAEDT AVYYCAR (SEQ ID NO: 212)	CGTTTCGTGTTCTCCCTCGACACCTCCGTGTCCAC CGCTACCTCCAAATCTCCTCACTGAAAGCGGAGG ACACCGCGGTACTATTGCGCGAGG SEQ ID NO: 213)
		AGATTCGTGTTTAGCCTGGACACTAGTGTGTCTAC CGCTACCTGCAGATCTCTAGCCTGAAGGCCGAGG ACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGA SEQ ID NO: 214)
		AGATTCGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCAC CGCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGG ATACCGCGGTACTACTGCGCCCGG (SEQ ID NO: 215)
		AGATTTGCTTCTCCTTGGACACCTCTGTGAGCAC GGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGG ACACTGCCGTGTATTACTGTGCAAGA (SEQ ID NO: 216)
VHFW3 (tipo b)	RVTISADKSISTAYLIQWSSLKAEDT AMYFCAR (SEQ ID NO: 217)	AGAGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCAC CGCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCCTCGG ACACCGCATGTATTACTGTGCAAGA (SEQ ID NO: 218)
VHFW3 (tipo c)	RFVFSLDTSVSTAYLIQISTLKAEDT ATYFCAR (SEQ ID NO: 219)	CGTTTGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTGAGCAC GGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGG ACACTGCTACATATTCTGTGCAAGA (SEQ ID NO: 220)
VHFW4	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 221)	TGGGGCCAGGGGACCACCTGTGACTGTGTCCAGC (SEQ ID NO: 222)
		TGGGGTCAAGGCACCTACCGTGACCGTGTCTAGC (SEQ ID NO: 223)
		TGGGGCCAGGGGACCACCGTGACCGTGTCTCT (SEQ ID NO: 224)
		TGGGGCCAGGGGACCACCGTGACCGTGTCTCTCC (SEQ ID NO: 225)
VLEW1 (tipo a)	DIQMTQSPSSLSASVGRVITC (SEQ ID NO: 226)	GATATTGAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAG CGCTAGTGTGGGGATAGAGTGACTATCACCTGT (SEQ ID NO: 227)
		GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCGTGGGGACAGAGTGACCATCACCTGT (SEQ ID NO: 228)

	Secuencia de aminoácidos	Secuencia de nucleótidos
		GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (SEQ ID NO: 229)
VLFW1 (tipo b)	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISC (SEQ ID NO: 230)	GAAATTGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCCCTGCC CGTACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 231)
VLFW1 (tipo c)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 232)	GAAATTGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCCCTGTC TTTGTCCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTGC (SEQ ID NO: 233)
VLFW1 (typed)	DIVMTQTPLSLPVPGEPAISIC (SEQ ID NO: 234)	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 235)
VLFW1 (tipo e)	EIVLTQSPDFQVTPKEKVITC (SEQ ID NO: 236)	GAAATTGTGTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACTGC (SEQ ID NO: 237)
VLFW1 (tipo f)	AIQLTQSPSSLSASVGDRTVITC (SEQ ID NO: 238)	GCCATCCAGTGTACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (SEQ ID NO: 239)
VLFW2 (tipo a)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 240)	TGGTATCAGCAGAGCCCGGTAAAGCCCTAAGCT GCTGATCTAC (SEQ ID NO: 241)
		TGGTATCAGCAGAGCCCGGTAAAGCCCTAAGCT GCTGATCTAC (SEQ ID NO: 242)
		TGGTATCAGCAGAGAGCCAGGAAAGCTCCTAAGCT CCTGATCTAT (SEQ ID NO: 243)
VLFW2 (tipo b)	WYQQKPGQAPRLIY (SEQ ID NO: 244)	TGTTACCCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCACGGCT CCTCATCTAT (SEQ ID NO: 245)
VLFW2 (tipo c)	WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO: 246)	TGTTACCTGCAGAGCCAGGCGAGTCTCCACAGCT CCTGATCTAT (SEQ ID NO: 247)
VLFW2 (tipo d)	WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO: 248)	TGTTATCTGCAGAGCCCGGTCAATCACCTCAGCT GCTGATCTAC (SEQ ID NO: 249)
		TGTTATCTGCAGAGCCCGGTCAATCACCTCAGCT GCTGATCTAC (SEQ ID NO: 250)
		TGTTACCTGCAGAGCCAGGCGAGTCTCCACAGCT CCTGATCTAT (SEQ ID NO: 251)
VLFW3 (tipo a)	GVPSRFGSGSGTDFTTISSLEAE DAATYYC (SEQ ID NO: 252)	GGCGTGCCTCCAGATTTCCGGCTCTGGCTCTGG CACCGACTTTACCTTCACCATCAGTCCCTGGAAG CCGAGGAGCGCGCCACCTACTACTGC (SEQ ID NO: 253)

	Secuencia de aminoácidos	Secuencia de nucleótidos
		GGGTCCCTCGAGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 254)
VLFW3 (tipo b)	GIPRFSGSGTDFTLTINNIESE DAAYFC (SEQ ID NO: 255)	GGAATCCCCCTAGGTTAGCGGTAGCGCTACGG CACCGACTTCACCTGACTATTAAACAATATCGAGT CAGAGGACCCGCTACTACTTCTGT (SEQ ID NO: 256)
		GGCATCCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGG CACCGACTTCACCTGACCATCAACAACATCGAGT CCGAGGACCCGCTACTACTTCTGT (SEQ ID NO: 257)
		GGGATCCACCTCGATTTCAGTGGCAGCGGTATGG AACAGATTTTACCCCTCACAAATTAATACATAGAAT CTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGT (SEQ ID NO: 258)
VLFW3 (tipo c)	GIPRFSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYC (SEQ ID NO: 259)	GGGATCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGTCTGG GACAGACTTCACCTCACCATCAGCAGACTGGAGC CTGAAGATTTTGACGTGTTACTGT (SEQ ID NO: 260)
VLFW3 (tipo d)	GVPSRFSGSGTEFTLTISLQPD DFATYYC (SEQ ID NO: 261)	GGCGTCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGG CACCGAGTTTACCTGACTATCTTAGCCTGCAGC CCGACGACTTCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 262)
		GGGTGCCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGG CACCGAGTTTACCTGACCATCAGCTCCCTGCAGC CCGACGACTTCGCCACCTACTACTGC (SEQ ID NO: 263)
		GGGTCCCATCAAGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGAAATTCACCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGATGATTTTGCACTTATTACTGT (SEQ ID NO: 264)
VLFW3 (tipo e)	GVPSRFSGSGTDFTLTISLQPE DFATYYC (SEQ ID NO: 265)	GGGTCCCATCAAGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTTACCTTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCACTTATTACTGT (SEQ ID NO: 266)
VLFW3 (tipo f)	GVPSRFSGSGTDFTLTISLQPE DIATYYC (SEQ ID NO: 267)	GGGTCCCATCAAGTTCAGTGGAGTGGATCTGG GACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATATTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 268)

	Secuencia de aminoácidos	Secuencia de nucleótidos
VLFW3 (tipo g)	GIPDRFSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYIC (SEQ ID NO: 269)	GGGATCCCAGACAGGTTCACTGCGCAGTGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC CTGAGATTTTGCAGTGTATTACTGT (SEQ ID NO: 270)
VLFW4	FGQGKVEIK (SEQ ID NO: 271)	TTCTGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAAG (SEQ ID NO: 272)
		TTCTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG (SEQ ID NO: 273)
		TTCTGGCCAAGGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 274)

Tabla 3. Secuencias de aminoácidos de la región constante de cadenas pesadas de IgG humana y cadena ligera kappa humana

HC	Secuencia de aminoácidos de la región constante mutante IgG4 (S228P) (numeración EU) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YTCNVDRHGPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTIKAK QPREPQVYT LPDSQEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQFENN YKTTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSLG (SEQ ID NO: 275)
LC	Secuencia de aminoácidos de la región constante kappa humana RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVCLLN NFPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLKADYE KHKVIACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 276)
HC	Secuencia de aminoácidos de la región constante mutante IgG4 (S228P) que carece de la lisina C-terminal (K) (numeración EU) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YTCNVDRHGPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTIKAK QPREPQVYT LPDSQEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQFENN YKTTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSLG (SEQ ID NO: 277)
HC	IgG1 tipo silvestre ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHRKPS NTKVDKRVEP KSCDKHTTCP PCPAPPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYCKVSNKA LPAPIEKTIK KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVK LFVGFYPDSI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDDSGSFPLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 278)
HC	Secuencia de aminoácidos de la región constante mutante IgG1 (N297A) (Numeración EU) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHRKPS NTKVDKRVEP KSCDKHTTCP PCPAPPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYCKVSNKA LPAPIEKTIK KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVK LFVGFYPDSI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDDSGSFPLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 279)

HC	Secuencia de aminoácidos de la región constante mutante de IgG1 (D265A, P329A) (Numeración EU) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVAVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLVHQQDWLNGK EYCKCKVSNKA LAAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDDSGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 280)
HC	Secuencia de aminoácidos de la región constante mutante de IgG1 (L234A, L235A) (Numeración EU) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPAAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLVHQQDWLNGK EYCKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDDSGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 281)

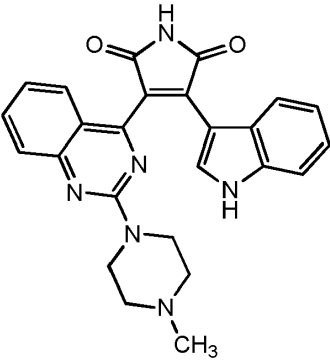
Tabla 4. Secuencias de aminoácidos de las secuencias líderes de la cadena pesada y ligera para mAbs humanizados BAP050-Clon-F a BAP050-Clon-J

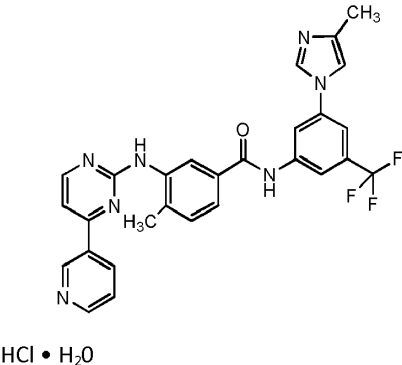
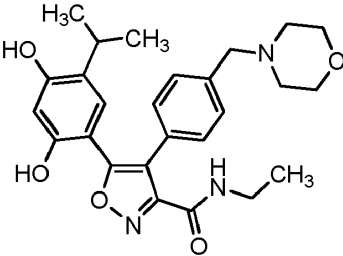
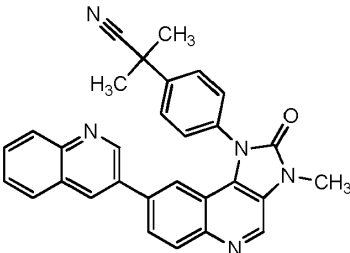
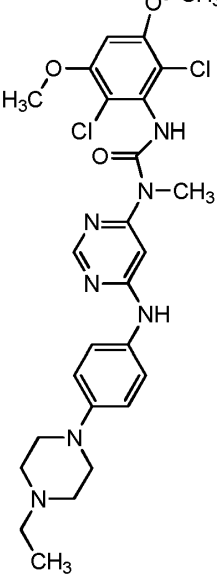
BAP050-Clon-F	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 282)
BAP050-Clon-F	LC	MSVPTQVLGLLLLWLT DARC (SEQ ID NO: 283)
BAP050-Clon-G	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 282)
BAP050-Clon-G	LC	MSVPTQVLGLLLLWLT DARC (SEQ ID NO: 283)
BAP050-Clon-H	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 282)
BAP050-Clon-H	LC	MSVPTQVLGLLLLWLT DARC (SEQ ID NO: 283)
BAP050-Clon-I	HC	MAVWWTLPFLMAAAQSVQA (SEQ ID NO: 284)
		MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 282)
BAP050-Clon-I	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (SEQ ID NO: 285)
		MSVPTQVLGLLLLWLT DARC (SEQ ID NO: 283)
BAP050-Clon-J	HC	MAVWWTLPFLMAAAQSVQA (SEQ ID NO: 284)
		MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 282)
BAP050-Clon-J	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (SEQ ID NO: 285)
		MSVPTQVLGLLLLWLT DARC (SEQ ID NO: 283)

5 Tabla 5. Véase ejemplos.

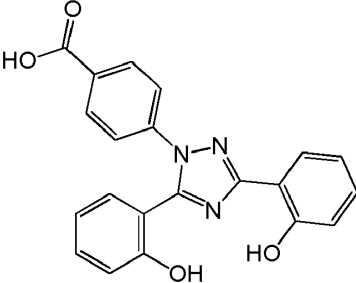
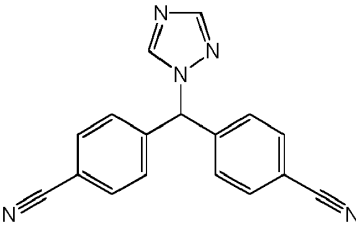
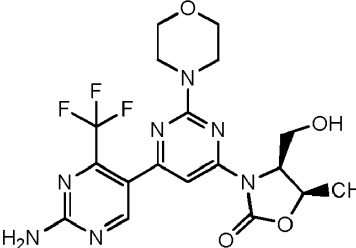
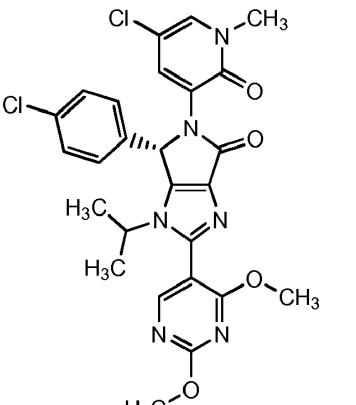
Tabla 6. Véase ejemplos.

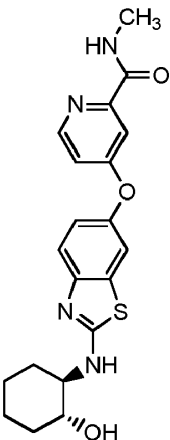
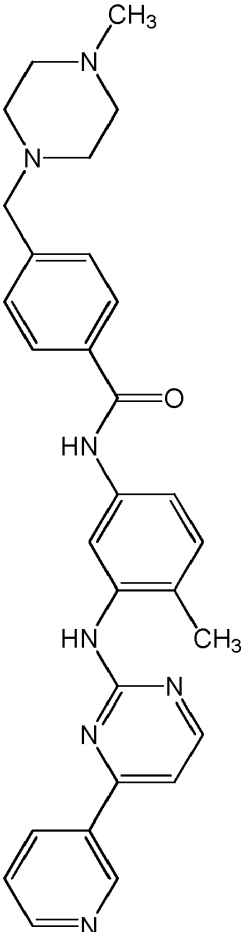
Tabla 7. Agentes terapéuticos seleccionados que pueden administrarse en combinación con las moléculas de anticuerpo anti-LAG-3, por ejemplo, como un agente único o en combinación con otros inmunomoduladores descritos en este documento.

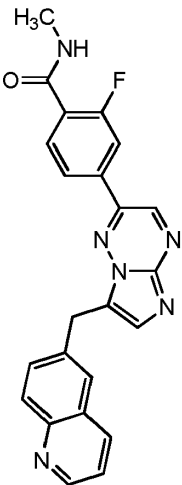
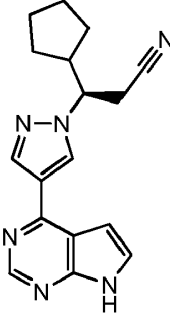
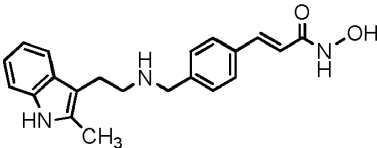
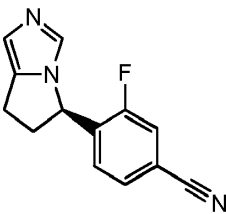
Compuesto No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del compuesto	Patentes/ Publicaciones de Solicitud de Patentes
A1	Sotrastaurin		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549

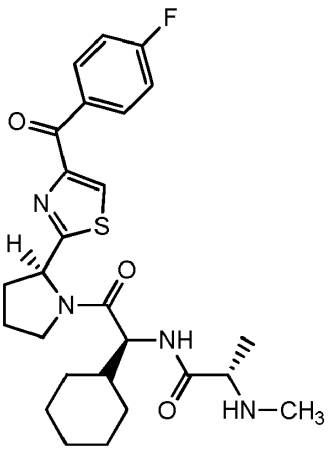
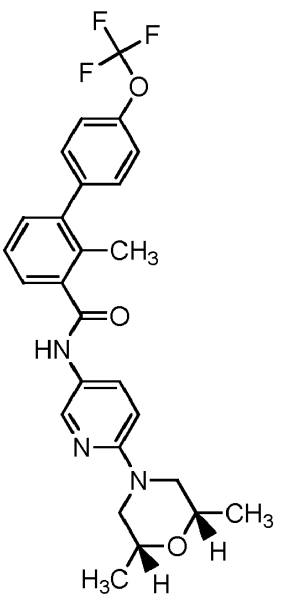
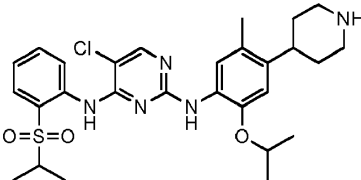
Compuesto No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del compuesto	Patentes/ Publicaciones de Solicitud de Patentes
A2	Nilotinib monohidrato de HCl TASIGNA®	 HCl • H₂O	WO 2004/005281 US 7,169,791
A3			WO 2010/060937 WO 2004/072051 EP 1611112 US 8,450,310
A4	Dactolisib		WO 2006/122806
A5			US 8,552,002

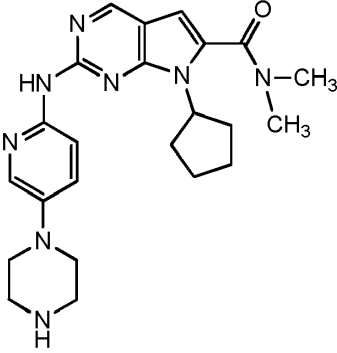
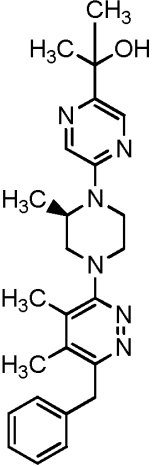
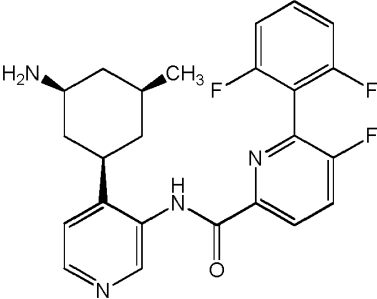
Compuesto No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del compuesto	Patentes/ Publicaciones de Solicitud de Patentes
A6	Buparlisib		WO 2007/084786
A7			WO 2009/141386 US 2010/0105667
A8			WO 2010/029082
A9		Inhibidor de CYP17	WO 2010/149755 US 8,263,635 B2 EP 2445903 B1
A10			WO 2011/076786

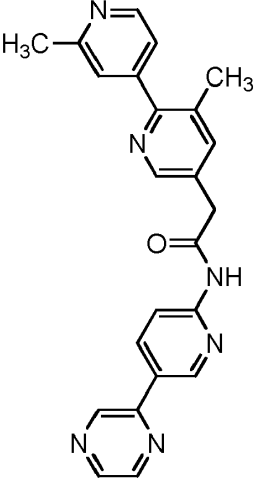
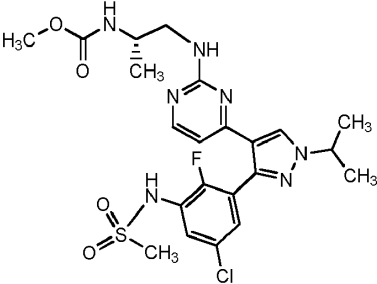
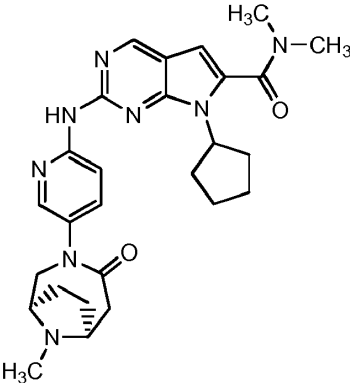
Compuesto No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del compuesto	Patentes/ Publicaciones de Solicitud de Patentes
A11	Deferasirox EXJADE®		WO 1997/049395
A12	Letrozol FEMARA®		US 4,978,672
A13			WO 2013/124826 US 2013/0225574
A14			WO 2013/111105

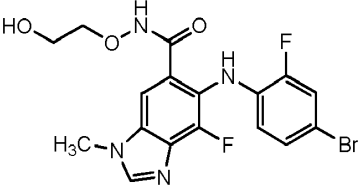
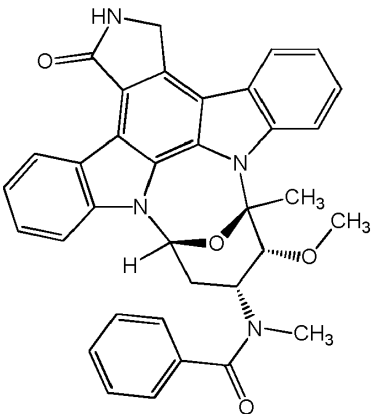
Compuesto No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del compuesto	Patentes/ Publicaciones de Solicitud de Patentes
A15			WO 2005/073224
A16	Mesilato de Imatinib GLEEVEC®		WO 1999/003854
		Mesilato	
A17			EP 2099447 US 7,767,675 US 8,420,645

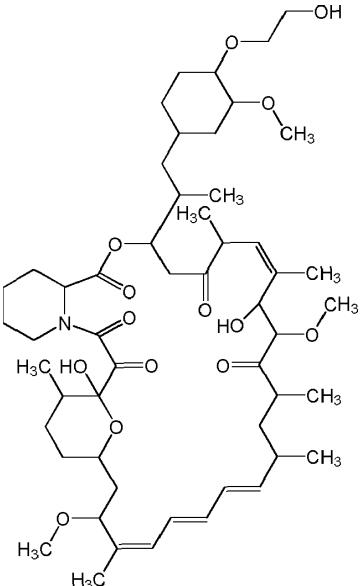
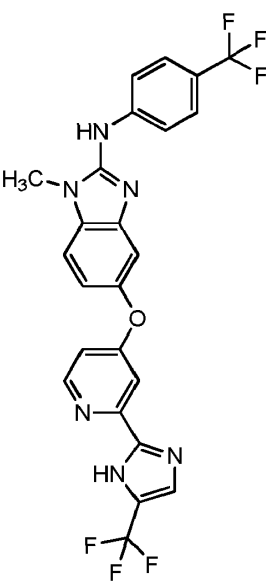
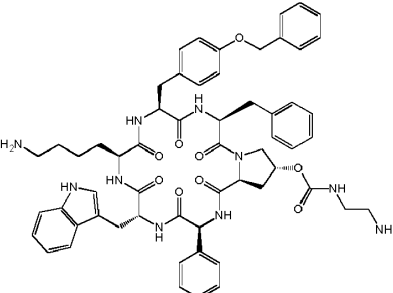
Compuesto No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del compuesto	Patentes/ Publicaciones de Solicitud de Patentes
		 Sal de diclorhidrato	
A18	Fosfato de Ruxolitinib JAKAFI®	 H₃PO₄	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7,598,257 WO 2014/018632
A19	Panobinostat		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A20	Osilodrostat		WO 2007/024945

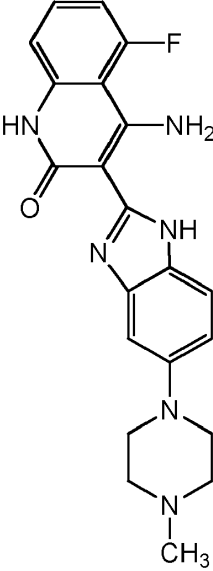
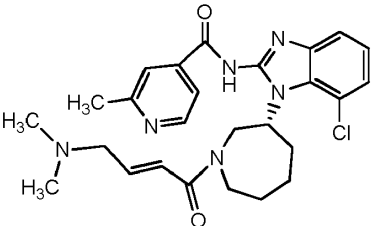
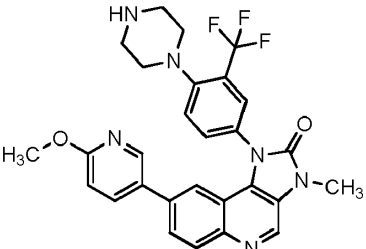
Compuesto No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del compuesto	Patentes/ Publicaciones de Solicitud de Patentes
A21			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8,546,336
A22	Fosfato de Sonidegib		WO 2007/131201 EP 2021328 US 8,178,563
A23	ceritinib ZYKADIA™		WO 2008/073687 US 8,039,479

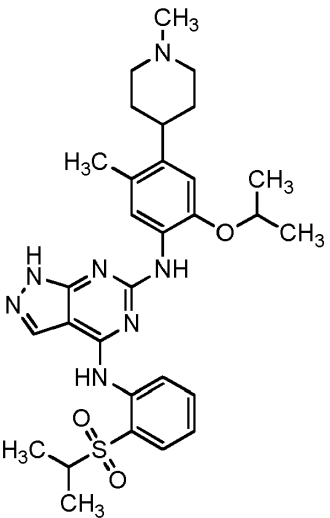
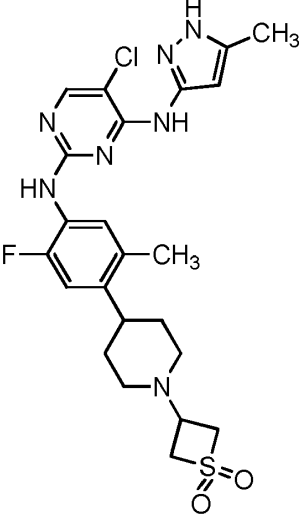
Compuesto No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del compuesto	Patentes/ Publicaciones de Solicitud de Patentes
A24			US 8,415,355 US 8,685,980
A25			WO 2010/007120
A26		Anticuerpo monoclonal humano contra PRLR	US 7,867,493
A27			WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 WO2008/106692

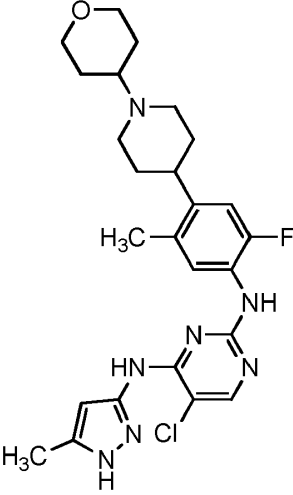
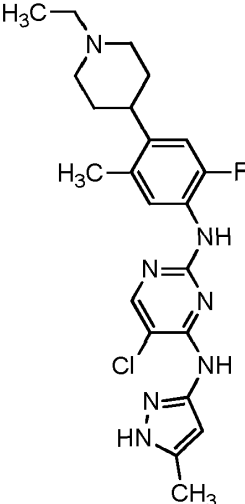
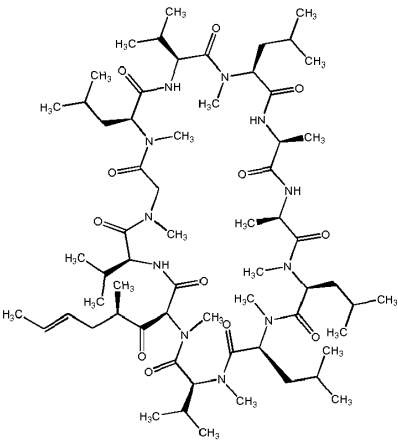
Compuesto No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del compuesto	Patentes/ Publicaciones de Solicitud de Patentes
A28			WO 2010/101849
A29	Encorafenib		WO 2011/025927
A30			WO 2011/101409
A31		Anticuerpo monoclonal humano contra HER3	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8,735,551
A32			WO 2014/160160

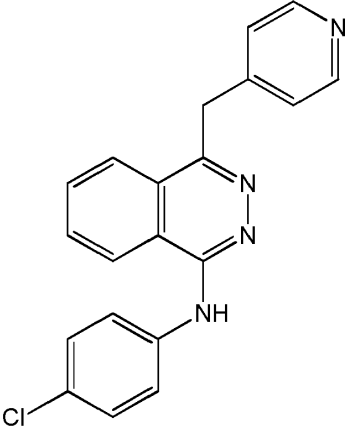
Compuesto No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del compuesto	Patentes/ Publicaciones de Solicitud de Patentes
		Conjugado de fármaco anticuerpos (ADC)	Ab: 12425 (véase Tabla 1, párrafo [00191]) Enlazador: SMCC (véase párrafo [00117]) Carga útil: DM1 (véase párrafo [00111]) Véase también la Reivindicación 29
A33		Anticuerpo monoclonal o Fab contra M- CSF	WO 2004/045532
A34	Binimetinib		WO 2003/077914
A35	Midostaurin		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785

Compuesto No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del compuesto	Patentes/ Publicaciones de Solicitud de Patentes
A36	Everolimus AFINITOR®		WO 2014/085318
A37			WO 2007/030377 US 7,482,367
A38	Diaspartato de Pasireotide SIGNIFOR®		WO2002/010192 US 7,473,761

Compuesto No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del compuesto	Patentes/ Publicaciones de Solicitud de Patentes
A39	Dovitinib		WO 2009/115562 US 8,563,556
A40			WO 2013/184757
A41			WO 2006/122806

Compuesto No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del compuesto	Patentes/ Publicaciones de Solicitud de Patentes
A42			WO 2008/073687 US 8,372,858
A43			WO 2010/002655 US 8,519,129

Compuesto No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del compuesto	Patentes/ Publicaciones de Solicitud de Patentes
A44			WO 2010/002655 US 8,519,129
A45			WO 2010/002655
A46	Valspodar AMDRAY™		EP 296122

Compuesto No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del compuesto	Patentes/ Publicaciones de Solicitud de Patentes
A47	Succinato de Vatalanib	 succinate	WO 98/35958
A48		IDH inhibitor	WO2014/141104
A49		BCR-ABL inhibitor	WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642
A50		Inhibidor de cRAF	WO2014/151616
A51		Inhibidor competitivo de ATP ERK1/2	PCT/US2014/062913

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención.

Ejemplo 1: Humanización del anticuerpo anti-LAG-3, BAP050

- 5 Se humanizó un anticuerpo monoclonal anti-LAG-3 murino, BAP050. Se obtuvieron las secuencias y muestras de prueba de veinte clones BAP050 humanizados con secuencias únicas de región variable. Estos clones se analizaron adicionalmente para determinar sus funciones biológicas (por ejemplo, unión a antígeno y bloqueo de ligando), características estructurales y expresión transitoria en células CHO.

Ejemplo 1.1: Tecnología y proceso de humanización

- 10 La humanización de BAP050 se realizó utilizando una biblioteca combinatoria de marcos de región variable (FW) de línea germinal humana. La tecnología implica transferir las CDRs murinas en el marco a una biblioteca de regiones variables humanas (VRs) que se habían construido combinando aleatoriamente las secuencias de las líneas germinales humanas FW1, FW2 y FW3. Solo se usa una secuencia FW4, que es WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 221) para la cadena pesada (HC) (Kabat humano HC subgrupo I, No. 21) y FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 271) para la cadena ligera (LC) (Kabat humano κ subgrupo I, No. 5). La biblioteca de secuencias VR se fusiona con secuencias de región constante humana (CR), IgG4 humana (S228P) de HC y κ CR humana de LC, y la biblioteca resultante de IgG entera es expresada en células CHO para el cribado. El cribado se realizó con sobrenadantes de cultivo de tejidos que miden la avidez de unión en células que expresan antígeno en un formato ELISA de células enteras o en FACS.

- 20 El proceso de humanización se realizó de forma gradual comenzando con la construcción y expresión del mAb químico apropiado (VR murina, IgG4 (S228P), κ humano), que puede servir como un comparador para el cribado de los clones humanizados. Las secuencias de aminoácidos de la región constante para la cadena pesada de IgG4 humana (S228P) y la cadena ligera kappa humana se muestran en la Tabla 6.

La humanización de la VR de LC y HC se realizó en dos etapas independientes. La biblioteca de LC humanizado (huLC) se emparejó con el HC quimérico (VR murina, IgG4 (S228P)) y los mAbs "semi humanizados" resultantes se cribaron para determinar la actividad de unión mediante ELISA. Se seleccionó la huLC de clones con actividad de unión adecuada ($\geq$ unión de mAb quimérico). De manera análoga, la biblioteca de HC humanizado (huHC) se emparejó con la LC quimérica (VR murina, κ humana) y se cribó para la actividad de unión mediante ELISA. Se seleccionaron los huHC de clones con actividad de unión apropiada ($\geq$ unión de mAb quimérico).

Las regiones variables de los huLC y huHC seleccionados se secuenciaron para identificar el huLC y el huHC con secuencias únicas (algunos clones del proceso de selección inicial pueden compartir el mismo LC o HC). Los huLC y huHC únicos se combinaron al azar para formar una pequeña biblioteca de humAbs, que se expresó en células CHO y se cribó en células que expresan antígeno en un formato ELISA y FACS. Los clones con actividades de unión que fueron iguales o mejores que la unión del mAb comparador quimérico son el producto final del proceso de humanización.

Ejemplo 1.2: Secuencia de mAb murino BAP050

Se determinaron las secuencias de región variable LC y HC del mAb anti-LAG-3 murino. Las secuencias obtenidas de dos análisis independientes fueron idénticas y se muestran en la Figura 1.

Se realizó un análisis de línea germinal y parte del resultado se muestra en la Figura 2 como una alineación de secuencia de aminoácidos. Para la cadena ligera, el gen V es 96.88% idéntico a mIGkV10-94 * 01F (279/288 nts) y el gen J es 97.30% idéntico a mIGkJ1 * 01F (36/37 nts). Para la cadena pesada, el gen V es idéntico en 96.88% a mIGHV9-3-1 * 01F (279/288 nts), el gen J es 86.79% idéntico a mIGHJ4 * 01F y el gen D es mIGHD1-1 * 01F.

Ejemplo 1.3: clones de anticuerpos humanizados

Como se muestra en la Figura 3, el proceso de humanización produjo veinte clones humanizados con afinidades de unión comparables a las del anticuerpo quimérico. Además de los datos de unión, para cada clon, se proporcionaron las secuencias de VR junto con una muestra del mAb. Las muestras se habían preparado mediante transfecciones transitorias de células CHO y eran sobrenadantes de cultivo de tejidos concentrados. Las concentraciones de mAb en las soluciones se determinaron mediante un ELISA específico de IgG4.

Como se muestra en la Figura 4, los veinte clones únicos son combinaciones de seis HC únicos y doce LC únicos. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de los dominios variables de cadena pesada y ligera para los clones BAP050 humanizados se muestran en la Tabla 1. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las CDRs de cadena pesada y ligera de los clones BAP050 humanizados se muestran en la Tabla 1.

Se obtuvo una diversidad limitada para la región HC FW3 con dieciocho clones que tienen el mismo FWH3, que es de la línea germinal humana IGHV7-4 y tiene un residuo Cys expuesto en la posición 84 de los clones humanizados. Las secuencias de VFW3 estrechamente relacionadas típicamente tienen un residuo Ser o Ala en esta posición. Por lo tanto, Cys84 fue reemplazado por Ser en clones humanizados seleccionados.

La Figura 4 indica que las muestras variaron en la concentración del mAb, que oscila entre 3.2 $\mu\text{g/ml}$ y 35.8 $\mu\text{g/ml}$. Estos números fueron representativos de varios experimentos de expresión transitoria.

Ejemplo 1.4: Análisis de los clones humanizados

Ejemplo 1.4.1: Análisis de la actividad de unión y especificidad de unión de clones humanizados

La actividad y especificidad de unión se midieron en un ensayo de unión de competición usando una concentración constante de mAb murino marcado con FITC, diluciones en serie de los mAbs de prueba y células CHO que expresan LAG-3. Las incubaciones con las mezclas de mAb que tenían diferentes proporciones de concentración de mAb de prueba con respecto a mAb marcado fueron a 4 °C durante 30 min. El mAb murino marcado unido se cuantificó usando una máquina FACS. El experimento fue llevado a cabo dos veces. Los resultados se muestran en las Figuras 5A-5B.

Dentro de la precisión del experimento, todos los clones humanizados muestran una actividad similar para competir con la unión de mAb murino marcado. La actividad también es comparable a la actividad del mAb murino original y el mAb quimérico. Los mAbs se clasificaron entre sí. Por ejemplo, puede ser un competidor más débil si en ambos experimentos la curva de un cierto clon está a la derecha de la curva de mAb quimérico o puede ser un mejor competidor si la curva de un cierto clon está a la izquierda de la curva de mAb quimérico. Tal sistema de clasificación se utilizó en la Figura 6.

Ejemplo 1.4.2: Análisis de secuencia de clones humanizados.

Con base en las características estructurales, los veinte mAbs humanizados se dividieron en seis grupos y los clasificaron de A a F. Los resultados se muestran en la Figura 6.

Ejemplo 1.4.3: Selección de clones humanizados y generación de nuevas versiones con la mutación C84S

La Figura 6 resume los datos que se consideraron para la selección de clones humanizados. Se consideraron los datos de expresión (segunda columna), la diversidad en la composición de las regiones variables (tercera columna), las clasificaciones relativas en los estudios de unión (cuarta y quinta columna) y el análisis estructural (sexta columna). Ciertas características que conducen a la selección de clones individuales están marcadas con campos grises.

- 5 Ciertos clones fueron mutados en la posición 84 de VHFW3 de Cys a Ser (véase el Ejemplo 1.3 anterior). Las nuevas versiones se llaman clones Nos. 1S, 2S, 5S, 9S, 11S, 12S y 13S, y juntos clones huBAP050(Ser).

Ejemplo 1.4.4: Análisis de la actividad de unión y especificidad de unión de los clones huBAP050(Ser)

- 10 Las nuevas versiones de los clones seleccionados con la mutación C84S en VHFW3 se sometieron a un ensayo análogo de unión competitiva como se describe en el Ejemplo 1.4.1. El experimento incluyó los clones humanizados originales con el residuo Cys84, los nuevos clones humanizados con el residuo Ser84, el mAb quimérico y el mAb murino original. Los resultados se muestran en la Figura 7.

- 15 Todas las variantes probadas fueron comparables con el mAb parental murino al bloquear la unión del mAb murino marcado a las células CHO que expresan LAG-3. Se deduce que el comportamiento de los nuevos clones humanizados con el residuo Ser84 no fue diferente del comportamiento de los clones humanizados originales con el residuo Cys84.

Ejemplo 1.4.5: Bloqueo de la unión de LAG-3-Ig a MHC Clase II en células Daudi

- 20 LAG-3 se une a MHC clase II, por lo tanto, los clones huBAP050(Ser) seleccionados se analizaron para determinar su capacidad de bloquear la unión de LAG-3-Ig soluble a las células Daudi (una línea celular de linfoma de Burkitt) que expresan MHC clase II. La capacidad de bloqueo de los mAbs se evaluó en un ensayo de unión competitiva usando una concentración constante de proteína de fusión LAG-3-hulgG1 Fc (2 µg/ml), diluciones en serie de los mAbs a analizar y células Daudi. La incubación fue a 4 °C durante 30 min. La proteína de fusión de ligando unida se detectó con el fragmento F(ab')₂ conjugado con PE de IgG antihumana de cabra que no reconoce los mAbs de IgG4 (Southern Biotech 2043-09), y citometría de flujo. Los resultados se muestran en la Figura 8.

- 25 Dentro de la precisión de los experimentos, los siete clones huBAP050(Ser), el mAb quimérico y el mAb murino parental demostraron una actividad de bloqueo comparable para LAG-3-Ig.

Ejemplo 1.4.6: análisis de epítomos de células T

- 30 Los mAbs humanizados se analizaron para detectar epítomos de células T usando Epibase™. El algoritmo analiza cada péptido posible (cada 10 meros a lo largo de la proteína que avanza por un aminoácido) para unirse a HLA clase II. Estima la energía libre de unión (ΔG_{bind}) para cada péptido y calcula una K_D putativa ($\Delta G_{\text{bind}} = RT \ln K_D$). Luego, los péptidos se marcan como S, M o N para los ligantes fuertes, medios y no aglutinantes. Los valores de umbral utilizados para esta clasificación son diferentes para cada alotipo.

Los datos se normalizaron a una puntuación de riesgo. El "puntaje de riesgo" general es la suma de todos los epítomos potenciales a todos los alelos probados, ponderado por las afinidades de los péptidos respectivos, pero dejando de lado todos los epítomos potenciales en las secuencias de la línea germinal (el valor más bajo es por lo tanto "mejor")

- 35 Existen aproximadamente tres categorías de mAbs, derivadas de un gran conjunto de mAbs de diferente composición como se describe a continuación.

- 40 Puntuación de riesgo de alrededor de 500: mAbs completamente humanos generados a partir de humanos, ratones "humanizados" y bibliotecas de fosos ("los valores por debajo de 500 son realmente buenos incluso para anticuerpos completamente humanos"). Los mAbs humanizados diseñados específicamente (incluso los CDRs) para tener una puntuación baja suelen estar en la categoría de riesgo 500-700.

Puntaje de riesgo de alrededor de 900: anticuerpos típicos injertados con CDR, que tienen CDR completamente murinas con o sin cambios en la región FW ("tecnología Gary Queen"); Los mAbs injertados con CDR aprobados son básicamente todos de esta categoría.

Puntaje de riesgo alrededor de 1500: mAbs quiméricos.

- 45 Los resultados para mAbs BAP050 humanizados seleccionados son:

Clon No.	Puntaje de riesgo
01	999
02	1006

Clon No.	Puntaje de riesgo
05	967
09	998
11	1042
12	1042
13	950

Los puntajes de riesgo de los siete clones humanizados seleccionados están en la categoría típica de mAb injertado con CDR. Por ejemplo, el mAb humano, adalimumab (Humira®), tiene un puntaje de 654, que es relativamente alto para los mAbs humanos (en el extremo superior de la curva de Gauss) pero bajo en comparación con un mAb injertado con CDR típico.

Las puntuaciones provienen de las CDRs murinas, específicamente los residuos Y. Estas son puntuaciones aceptables para anticuerpos para el tratamiento del cáncer. Cambiar la puntuación significaría diseñar las CDRs murinas, eliminando específicamente los residuos Y.

Resumen y conclusiones

- 10 El anticuerpo monoclonal anti-LAG-3 murino, BAP050, se humanizó. La tecnología implica la clonación de las CDRs murinas en el marco en una biblioteca ordenada de marcos de regiones variables de la línea germinal humana, expresando la biblioteca de regiones variables clonadas como mAb humanizados IgG4(S228P) intactos en células CHO, y seleccionando clones que se unen con comparables o mayor afinidad con el objetivo como el mAb padre. Por lo tanto, se pidió a las CDRs murinas que seleccionaran las mejores secuencias marco de la línea germinal humana
- 15 que preservaran sus conformaciones y, por lo tanto, la afinidad y especificidad de unión del mAb murino original. Se obtuvieron las secuencias y muestras de prueba de veinte versiones humanizadas con secuencias únicas de región variable, que también habían pasado una prueba de unión con células CHO transfectadas con LAG-3. Dieciocho clones contenían la misma secuencia de línea germinal HC FW3, que tiene un Cys raro en la posición 84. En siete clones seleccionados, Cys fue reemplazado por Ser creando nuevos clones de mAbs etiquetados huBAP050(Ser).
- 20 Estos clones se analizaron adicionalmente para determinar sus funciones biológicas (por ejemplo, unión a antígeno y bloqueo de ligando), características estructurales y expresión transiente en células CHO.

Ejemplo 2: Expresión del anticuerpo humanizado anti-LAG-3, BAP050

Se seleccionaron cinco clones humanizados descritos en el Ejemplo 1 para la evaluación de la expresión en células de ovario de hámster chino (CHO).

- 25 Los vectores de un solo gen (SGV) se construyeron usando los vectores GS Xceed de Lonza (IgG4proΔk para la cadena pesada y Kappa para la cadena ligera). Los SGV se amplificaron y se transfectaron transitoriamente en células CHOK1SV GS-KO para expresión a un volumen de 2.8 L.

- Los cultivos de expresión se recolectaron el día 6 después de la transfección y se clarificaron por centrifugación y filtración estéril. El sobrenadante de cultivo celular clarificado se purificó usando cromatografía de proteína A de una sola etapa. El análisis de calidad del producto en forma de SE-HPLC, SDS-PAGE, IEF y LAL se llevó a cabo utilizando material purificado a una concentración de 1 mg/ml, incluyendo un anticuerpo como muestra de control.
- 30

Ejemplo 2.1: Construcción de vectores

- GeneArt AG sintetizó las secuencias de las regiones codificadoras del dominio variable de la cadena ligera y pesada. Las regiones de codificación del dominio variable de la cadena ligera se subclonaron en pXC-Kappa y las regiones de codificación del dominio variable de la cadena pesada en vectores pXC-IgG4pro ΔK respectivamente usando el sitio de restricción N-terminal Hind III y los sitios de restricción C-terminal BsiWI (cadena ligera) y Apal (cadena pesada).
- 35 Los clones positivos se cribaron mediante amplificación por PCR (cebadores 1053: GCTGACAGACTAACAGACTGTTCC (SEQ ID NO: 288) y 1072: CAAATGTGGTATGGCTGA (SEQ ID NO: 289)) y se verificaron mediante digestión de restricción (usando una digestión doble de EcoRI-HF y HindIII-HF) y secuenciación de nucleótidos del gen de interés.
- 40

Ejemplo 2.2: amplificación de AND

Se recogió una única colonia bacteriana en 15 ml de medio Luria Bertani (LB) (Caldo LB, Sigma-Aldrich, L7275) que contenía ampicilina 50 µg/ml y se incubó a 37 °C durante la noche con agitación a 220 rpm. El cultivo iniciador resultante se usó para inocular 1 l de medio Luria Bertani (LB) que contenía 50 µg/ml de ampicilina y se incubó a 37°C durante la noche con agitación a 220 rpm. El ADN del vector se aisló usando el sistema Gigaprep QIAGEN Plasmid Plus (QIAGEN, 12991). En todos los casos, la concentración de ADN se midió utilizando un espectrofotómetro Nanodrop 1000 (Thermo-Scientific) y se ajustó a 1 mg/ml con regulador EB (Tris-Cl 10 mM, pH 8.5). La calidad del ADN para los vectores de genes individuales se evaluó midiendo la relación de absorbancia A260/A280. Se encontró que esto estaba entre 1.88 y 1.90.

Ejemplo 2.3: Cultivo de células CHOK1SV GS-KO

Las células CHOK1SV GS-KO se cultivaron en medio CD-CHO (Invitrogen, 10743-029) suplementado con glutamina 6 mM (Invitrogen, 25030-123). Las células se incubaron en una incubadora con agitación a 36.5 °C, 5% de CO₂, 85% de humedad, 140 rpm. Las células se subcultivaron rutinariamente cada 3-4 días, sembradas a 2×10^5 células/ml y se propagaron para tener suficientes células disponibles para la transfección. Las células fueron descartadas por el pasaje 20.

Ejemplo 2.4: Transfecciones transitorias de células CHOK1SV GS-KO

Las transfecciones transitorias se realizaron usando células CHOK1SV GS-KO que habían estado en cultivo durante un mínimo de dos semanas. Las células se subcultivaron 24 h antes de la transfección y la viabilidad celular fue > 99% en el momento de la transfección.

Todas las transfecciones se llevaron a cabo mediante electroporación usando un Gene Pulse MXCell (Bio-Rad), un sistema basado en placa para electroporación. Para cada transfección, las células viables se resuspendieron en medios precalentados a 2.86×10^7 células/ml. Se dividieron alícuotas de 80 µg de ADN (relación 1:1 de SGV de cadena pesada y ligera) y 700 µl de suspensión celular en cada cubeta/pocillo. Las células se electroporaron a 300 V, 1300 µF. Las células transfectadas se transfirieron a medios precalentados en matraces Erlenmeyer y las cubetas/pocillos se enjuagaron dos veces con medios precalentados que también se transfirieron a los matraces. Los cultivos celulares transfectados se incubaron en una incubadora con agitación a 36.5 °C, 5% de CO₂, 85% de humedad, 140 rpm durante 6 días. La viabilidad celular y las concentraciones celulares viables se midieron en el momento de la recolección utilizando un contador celular automatizado Cedex HiRes (Roche).

Ejemplo 2.5: Cromatografía de afinidad de proteína A

El sobrenadante del cultivo celular se recogió y se aclaró mediante centrifugación a 2000 rpm durante 10 minutos, luego se filtró a través de un filtro de membrana PES de 0.22 µm. El sobrenadante clarificado se purificó usando una columna HiTrap MabSelect SuRE preempaquetada de 5 ml (GE Healthcare, 11-0034-94) en un purificador AKTA (10 ml/min). La columna se equilibró con fosfato de sodio 50 mM, cloruro de sodio 125 mM, pH 7.0 (regulador de equilibrio) para 5 volúmenes de columna (CVs). Después de cargar la muestra, la columna se lavó con 2 CVs de regulador de equilibrio seguido de 3 CVs de fosfato de sodio 50 mM, cloruro de sodio 1 M pH 7.0 y un lavado repetido de 2 CV de regulador de equilibrio. El producto se eluyó luego con formiato de sodio 10 mM, pH 3.5 sobre 5 CVs. Las fracciones eluidas que contenían proteínas se ajustaron inmediatamente a un pH de 7.2 y se filtraron a través de un filtro de 0.2 µm.

Se observó un único pico que contiene proteínas durante la fase de elución. Se demostró que este pico contenía el mAb, cuando se analizó por SE-HPLC y SDS-PAGE. El rendimiento de proteína recuperado se muestra en la Tabla 5. Los clones expresados transitoriamente en un intervalo de 21.9 a 29.4 mg/L.

Tabla 5. Resumen de rendimiento, título, contenido de monómero y niveles de endotoxina

Producto	Rendimiento* (mg)	Título* (mg/L)	Contenido de monómero (%)	Niveles de Endotoxina (EU/mg)
Clon F	79.1	28.25	95.63	0.22
Clon G	61.3	21.88	95.31	0.15
Clon H	76.0	27.13	97.07	0.20
Clon I	82.3	29.38	97.82	0.05
Clon J	64.0	24.63†	96.97	0.27

Producto	Rendimiento* (mg)	Título* (mg/L)	Contenido de monómero (%)	Niveles de Endotoxina (EU/mg)
* Purificación posterior a la proteína A; ‡ de un cultivo de expresión de 2.6 L				

Ejemplo 2.6: Análisis SE-HPLC

Las muestras de anticuerpos purificados con proteína A se analizaron por duplicado por SE-HPLC en un sistema HPLC Agilent serie 1200, usando una columna Zorbax GF-250 4 µm 9.4 mm ID x 250 mm (Agilent). Se filtraron alícuotas de muestra a una concentración de 1 mg/ml a través de un filtro de 0.2 µm antes de la inyección. Se inyectaron alícuotas de 80 µl respectivamente y se procesaron a 1 ml/min durante 15 minutos. Los niveles agregados solubles se analizaron utilizando el software Chemstation (Agilent).

Los perfiles de cromatografía con tiempo de retención que muestran el porcentaje de las áreas de pico detectadas en general se obtuvieron para los anticuerpos probados y un anticuerpo IgG4 de control. Los productos muestran un pico de proteína único en aproximadamente 8.59 a 8.61 min comparable al control de anticuerpos IgG4 humanos (aproximadamente 8.64 min) y consistente con un anticuerpo monomérico. Se detectaron pequeñas cantidades (hasta aproximadamente 3-4%) de impurezas de mayor peso molecular, consistentes con agregados solubles, en tiempos de retención de alrededor de 7.90 min.

Ejemplo 2.7: Análisis SDS-PAGE

Las muestras reducidas se prepararon para análisis mezclándolas con regulador de muestra NuPage 4x LDS (Invitrogen, NP0007) y agente reductor de muestra NuPage 10x (Invitrogen, NP0009), y se incubaron a 70 °C, 10 min. Para muestras no reducidas, se omitieron el agente reductor y la incubación térmica. Las muestras se sometieron a electroforesis en 1.5 mm de NuPage 4-12% de geles prefabricados Bis-Tris Novex (Invitrogen, NP0335PK2) con regulador de ejecución NuPage MES SDS BAJO condiciones desnaturalizantes. Se incluyeron en el gel alícuotas de 10 µl de estándar de peso molecular previamente teñido SeeBlue Plus 2 (Invitrogen, LC5925) y un anticuerpo de control IgG4 a 1 mg/ml. Se cargaron 1 µl de cada muestra a 1 mg/ml en el gel. Una vez sometidos a electroforesis, los geles se tiñeron con InstantBlue (TripleRed, ISB01L) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las imágenes de los geles teñidos se analizaron en un BioSpectrum Imaging System (UVP).

El análisis confirmó la presencia de los productos de anticuerpos y buenos niveles de pureza. Bajo condiciones no reductoras, se observó una banda de proteína predominante cercana a 98 kDa comparable con el anticuerpo de control IgG4. El anticuerpo IgG4 de control y un clon probado muestran una banda más débil adicional que corresponde a un medio anticuerpo de cadena ligera más pesada a aproximadamente 70 kDa bajo condiciones no reductoras. Esto se espera para el anticuerpo de control. Se observaron dos bandas bajo condiciones reductoras consistentes con el tamaño de las cadenas pesadas (cerca de la posición del marcador de 49 kDa) y ligeras (cerca de la posición del marcador de 28 kDa) y comparables con las bandas encontradas para el anticuerpo de control IgG4.

Ejemplo 2.8: Análisis de enfoque isoeléctrico (IEF)

Las muestras no reducidas de anticuerpo purificado con proteína A se sometieron a electroforesis como se describe a continuación.

Se sometieron a electroforesis 5 µg de proteínas purificadas en un gel de gradiente Novex pH 3-10 de 1.0 mm (Invitrogen, EC66552BOX) usando las condiciones de funcionamiento recomendadas por los fabricantes. Se incluyó una alícuota de 10 µl de IEF pH 3 10 marcadores (Invitrogen, 39212-01) en el gel. Una vez sometidos a electroforesis, los geles se fijaron con solución de TCA al 10% durante 30 minutos y luego se tiñeron con InstantBlue (TripleRed, ISB01L) durante la noche a temperatura ambiente. Las imágenes de los geles teñidos se analizaron en un BioSpectrum Imaging System (UVP).

Como se muestra en la Tabla 6, los clones probados muestran isoformas de carga entre pH 6.0 y 7.45. Las isoformas de carga detectadas son comparables a los pls calculados teóricamente para estos anticuerpos que se pronosticaron entre 6.35 y 6.82. Los clones F y G tienen un pl predicho de 6.35 y muestran isoformas de carga comparables, lo que también es consistente con que el pl calculado teóricamente sea el mismo para ambos (6.35). El anticuerpo de control IgG4 se comportó como se esperaba.

Tabla 6. Isoformas de carga detectadas por el análisis Novex IEF

Producto	pl de isoforma de carga predominante *	Isoformas de carga ácida *	Isoformas de carga básica *
Clon F	6.2	2x; 6.0 a 6.1	6.3
Clon G	6.2	2x; 6.0 a 6.1	6.3
Clon H	7.4	2x; 6.9 a 7.3	7.45
Clon I	7.0	2x; 6.7 a 6.9	7.3
Clon J	6.5	2x; 6.0 a 6.4	6.8
* las lecturas de pl se estiman a partir de las posiciones de tinción correlacionadas con el marcador IEF 3-10.			

Ejemplo 2.9: Análisis de endotoxinas

Los niveles de endotoxina de proteínas purificadas se midieron en concentraciones finales (hasta 3.44 mg/ml) utilizando un instrumento Endosafe-PTS, un método basado en un cartucho basado en el ensayo LAL (Charles River).

- 5 Como se muestra en la Tabla 8, se encontró que el contenido de endotoxina variaba de 0.05 a 0.27 EU/mg.

Conclusión

- 10 Se construyeron vectores de expresión de un solo gen GS para mAbs anti-LAG-3 humanizados seleccionados y se usaron para transfectar transitoriamente células GS-KO CHOK1SV. Se incubaron 2.6 a 2.8 litros de cultivo de expresión bajo condiciones estándar durante 6 días y el sobrenadante del cultivo celular resultante se purificó usando cromatografía de proteína A. Los títulos posteriores a la purificación se indican en la Tabla 8 y se encontró que oscilaban entre 21.88 y 29.38 mg/L. Los rendimientos recuperados varían de 61.3 a 82.3 mg.

- 15 El análisis de SDS-PAGE y SE-HPLC indicó la presencia de una pequeña cantidad (hasta 4.69%) de agregados solubles presentes en los productos que son predominantemente consistentes con el anticuerpo dimérico para el mAb. Los mAbs también mostraron impurezas de mayor peso molecular en tiempos de retención consistentes con los de los anticuerpos triméricos.

- El enfoque isoelectrónico detectó una serie de isoformas de carga para todos los mAb. Los mAbs mostraron isoformas generalmente más básicas cuando se basan en pl calculado teóricamente para estas moléculas que indican algún nivel de modificación posterior a la traducción. Se encontró que los mAbs eran comparables a sus valores de pl calculados teóricamente.

- 20 Los niveles de endotoxina para todas las muestras se midieron antes del suministro de muestras y se encontraron por debajo de 0.63 EU/mg.

Ejemplo 3: Caracterización de anticuerpos anti-LAG-3 murinos y humanizados

Ejemplo 3.1: Caracterización del anticuerpo anti-LAG-3 murino

- 25 Se investigó la afinidad de unión del anticuerpo anti-LAG-3 murino BAP050 a LAG-3. Como se muestra en los análisis FACS, el anticuerpo anti-LAG-3 murino se une a células CHO transfectadas con LAG-3 humano con una K_D de 0.2 nM, a células T humanas con una K_D de 0.26 nM, y a células 300.19 transfectadas con LAG-3 humano con una K_D de 13.6 nM.

- 30 La actividad de bloqueo del anticuerpo anti-LAG-3 murino BAP050 se examinó mediante ensayos de unión competitiva. El anticuerpo anti-LAG-3 murino bloqueó la unión de LAG-3-Ig a las moléculas de MHC de clase II en células Raji con una IC_{50} de 2.3 nM.

- Se probó el efecto del anticuerpo anti-LAG-3 murino BAP050 sobre la expresión de interferón gamma (IFN- γ). El anticuerpo anti-LAG-3 murino dio como resultado un aumento de 3.0 ± 2.1 veces en la expresión de IFN- γ en células estimuladas con anti-CD3 (0.1 μ g/mL), 1.6 ± 0.4 veces de aumento en células estimuladas con enterotoxina B estafilocócica (SEB) (3 μ g/mL) y un aumento de 1.4 ± 0.3 veces en las células estimuladas con péptidos CMV.

- 35 Se examinaron las regiones en LAG-3 que pueden unirse al anticuerpo anti-LAG-3 murino BAP050. Como se muestra por ELISA, el anticuerpo anti-LAG-3 murino se une a una proteína de fusión Ig LAG-3 (sLAG-3 D1-D4Ig) que contiene

los cuatro dominios extracelulares similares a Ig (D1-D4), así como una proteína de fusión Ig de LAG-3 (sLAG-3 DI-D21g) que solo contiene el Dominio 1 (D1) al Dominio 2 (D2). Un análisis adicional muestra que el anticuerpo anti-LAG-3 se une a las células CHO que expresan LAG-3, LAG-3 de longitud completa con delección D2 (CHO-LAG-3ΔD2) y LAG-3 con delección parcial del bucle adicional D1 (CHO-LAG-3ΔP48A60). Por lo tanto, el anticuerpo anti-LAG-3 se une a D1 de LAG-3.

También se encontró que el anticuerpo anti-LAG-3 murino BAP050 aumenta la secreción de IFN-γ en las PBMCs estimuladas con CD3 en comparación con el control de IgG1 de ratón y sin control de anticuerpos. Las veces de aumento varía de 1.4 a 2.9 veces entre cuatro donantes.

Ejemplo 3.2: Caracterización del anticuerpo anti-LAG-3 humanizado

Afinidad y especificidad de unión

La unión de un anticuerpo anti-LAG-3 humanizado de ejemplo en la proteína LAG-3 humana se midió usando el método Biacore. Los resultados son: $K_a = 6.41 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$; $K_d = 7.00 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$; $K_D = 0.109 \pm 0.008 \text{ nM}$. El anticuerpo anti-LAG-3 también se une al cynomolgus LAG-3 medido por el método Biacore.

La unión del mismo anticuerpo anti-LAG-3 humanizado en células CHO que expresan LAG-3 humano y células HEK 209 que expresan LAG-3 de mono cynomolgus, se midió usando análisis FACS. El resultado muestra que el anticuerpo anti-LAG-3 (IgG4 humano) se une con alta afinidad al LAG-3 humano en comparación con un control de isotipo IgG4 humano. El anticuerpo anti-LAG-3 se une a las células humanas que expresan LAG-3 con una K_D de 1.92 nM y se une a las células que expresan LAG-3 de mono cynomolgus con una K_D de 2.3 nM.

También se midió la unión del anticuerpo anti-LAG-3 en células rhesus LAG-3 que expresan 300.19. Los resultados muestran que el anticuerpo anti-LAG-3 se une a rhesus LAG-3 con una K_D de 8.03 nM.

Los análisis de unión adicionales muestran que el anticuerpo anti-LAG-3 humanizado de ejemplo no es reactivo cruzado con LAG-3 de ratón ni reactivo cruzado con la línea celular parental.

Bloqueo de interacciones entre LAG-3 y sus ligandos.

Se examinó la capacidad del anticuerpo anti-LAG-3 humanizado de ejemplo para bloquear las interacciones entre LAG-3 y sus dos ligandos conocidos, las moléculas de MHC de clase II. Los resultados muestran que el anticuerpo anti-LAG-3 bloqueó la interacción entre las moléculas LAG-3 y MHC de clase II en las células Daudi con una IC_{50} de 5.5 nM, en comparación con un control de isotipo IgG4 humano.

Estimulación LAG-3 de la liberación de citocinas in vitro en ausencia del acoplamiento del receptor de células T

No se espera que el anticuerpo anti-LAG-3 estimule respuestas de citoquinas detectables sin estimulación específica por el receptor de células T. El anticuerpo anti-LAG-3 se inmovilizó y se entrecruzó altamente mediante secado al aire en una placa de cultivo de tejidos y se analizó su capacidad para estimular la producción de citocinas usando un método derivado de Stebbings R., et al. (J Immunol. 2007 179 (5): 3325-3331). No se indujo producción de IL-2 o IFN-γ por el anticuerpo anti-LAG-3 o la IgG de control en ausencia de estimulación de enterotoxina B estafilocócica (SEB) de sangre entera.

Ejemplo 4: Selección de pacientes con base en el estatus de PD-L1/CD8/IFN-γ

Para cada uno de varios tipos de cáncer, se analizaron muestras de múltiples pacientes para determinar el estatus de PD-L1/CD8/IFN-γ. Cada muestra se clasificó como: triple negativo para PD-L1/CD8/IFN-γ, simple o doble positivo para estos marcadores, o triple positivo para estos marcadores. La Figura 11 muestra que en este experimento, dentro de una población de pacientes, los siguientes tipos de cáncer son frecuentemente triple positivos para PD-L1/CD8/IFN-γ: cáncer de pulmón (escamoso), cáncer de pulmón (adenocarcinoma), cáncer de cabeza y cuello, cáncer cervical (escamoso), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, melanoma y cáncer nasofaríngeo. Los pacientes que tienen estos tipos de cáncer son buenos candidatos para la terapia con anticuerpos anti PD-1 en terapias combinadas como se describe aquí, por ejemplo, anticuerpos anti-LAG-3. La probabilidad de un tratamiento exitoso se puede aumentar además determinando qué pacientes son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN-γ, y tratando a los pacientes triple positivos con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 y terapias de combinación como se describe en el presente documento, por ejemplo, anticuerpos anti-LAG-3.

La Figura 12 muestra que dentro de una población de pacientes, los siguientes tipos de cáncer rara vez son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN-γ: cáncer de mama ER+ y cáncer de páncreas. Notablemente, incluso en los cánceres que generalmente no son positivos para PD-L1/CD8/IFN-γ, se puede aumentar la probabilidad de un tratamiento exitoso al determinar qué pacientes son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN-γ, y tratar a los pacientes triple positivos con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 y terapias combinadas como se describe en el presente documento, por ejemplo, anticuerpos anti-LAG-3.

La Figura 13 muestra la proporción de pacientes con cáncer de mama que son triple positivos para PDL1/CD8/IFN-γ. Considerando el cáncer de mama en general, la proporción de triples positivos es algo baja. Sin embargo, cuando uno

se enfoca solo en el cáncer de mama IM-TN, se puede ver que un porcentaje mucho mayor de pacientes es triple positivo para PD-L1/CD8/IFN- γ . El cáncer de mama IM-TN es particularmente difícil de tratar con terapias convencionales. El descubrimiento de que el cáncer de mama IM-TN a menudo es triple positivo para PD-L1/CD8/IFN- γ abre nuevas vías de terapia para este cáncer con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 y terapias combinadas como se describe en este documento, por ejemplo, anticuerpos anti-LAG-3.

La Figura 14 muestra la proporción de pacientes con cáncer de colon que son triple positivos para PD-L1/CD8/IFN- γ . Considerando el cáncer de colon en general, la proporción de triple positivo es algo baja. Sin embargo, cuando uno se enfoca solo en el cáncer de mama con alto índice de MSI (alta inestabilidad de microsatélites), se puede ver que un porcentaje mucho mayor de pacientes es triple positivo para PD-L1/CD8/IFN- γ . Los niveles de MSI se pueden analizar usando, por ejemplo, métodos basados en PCR disponibles comercialmente.

Las muestras de cáncer gástrico se analizaron para determinar los niveles de PD-L1/CD8/IFN- γ (datos no mostrados). Se encontró que en los cánceres gástricos con alto índice de MSI o EBV+, alrededor del 49% fueron positivos para PD-L1, y una alta proporción de las células positivas para PD-L1 fueron triple positivas para PD-L1/CD8/IFN- γ . También se encontró que una proporción de células positivas para PD-L1 y células positivas para PD-L1/CD8/IFN- γ también fueron positivas para PIK3CA. Este hallazgo sugiere que estos cánceres pueden tratarse con un PD-1 o un anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, en combinación con un anticuerpo anti-LAG-3, opcionalmente en combinación con un agente terapéutico PIK3.

Se probaron muestras de CRC con un nivel de MSI alto para una combinación de marcadores (datos no mostrados). Se descubrió que en las muestras de CRC con un nivel alto de MSI, una alta proporción de las muestras PD-L1/CD8/IFN- γ también son positivas para LAG-3, PD-1 (también llamado PDCD1), RNF43 y BRAF. Este hallazgo sugiere que estos cánceres pueden tratarse con un anticuerpo LAG-3, opcionalmente en combinación con un agente terapéutico que se direcciona a uno o más de PD-1, PD-L1, PDCD1, RNF43 y BRAF.

Los cánceres de pulmón de células escamosas se probaron para una combinación de marcadores (datos no mostrados). Se encontró que en las muestras de cáncer de pulmón de células escamosas, una alta proporción de las muestras PD-L1/CD8/IFN- γ también son positivas para LAG-3. Este hallazgo sugiere que estos cánceres pueden tratarse con un anticuerpo LAG-3, opcionalmente en combinación con un agente terapéutico direccionado a PD-1 o PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-1 o un anticuerpo anti-PD-L1.

Los cánceres de tiroides papilares se probaron para una combinación de marcadores, incluida la mutación BRAF V600E (datos no mostrados). Se encontró que una alta proporción de muestras de cáncer de tiroides que son positivas para PD-L1 también son positivas para BRAF V600E. Este hallazgo sugiere que estos cánceres pueden tratarse con un anticuerpo anti-PD-1 o un anticuerpo anti-PD-L1, por ejemplo, en combinación con un anticuerpo anti-LAG-3, opcionalmente en combinación con un agente terapéutico direccionado a BRAF.

Ejemplo 5: Selección de pacientes con base en el estatus de PD-L1

Para permitir un examen amplio de las indicaciones de cáncer para inmunomodulador (por ejemplo, LAG-3 solo o en combinación con terapias basadas en PD1/PD-L1), se evaluó la expresión de PD-L1 tanto en los niveles de proteína como de ARNm en cánceres humanos, incluyendo tanto tumores de pulmón como hepáticos.

La expresión de la proteína PD-L1 se evaluó en un conjunto de adenocarcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) embebido en parafina y fijado con formalina (ACA), carcinoma de células escamosas (SCC) y carcinoma hepatocelular (HCC) mediante inmunohistoquímica (IHC). La expresión de PD-L1 se puntuó semicuantitativamente mediante una metodología de histo-puntuación manual (puntuación H) basada en la intensidad de tinción y el porcentaje de células tumorales positivas. En este análisis IHC, la positividad PD-L1 (PD-L1+) se definió como un puntaje $H \geq 20$. En paralelo, se examinaron los datos de expresión de ARNm PD-L1 del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) en estas mismas indicaciones (503 NSCLC ACA, 489 NSCLC SCC y 191 HCC) y analizados comparando la expresión en tejidos normales coincidentes del TCGA.

Con el análisis RNAseq, los datos se calcularon como $\log_2$ (RPKM+0.1) después de la normalización de RSEM, utilizando tuberías OmicSoft RNASeq a través de indicaciones de tumor TCGA. La expresión de PD-L1 está elevada en NSCLC ACA y SCC, en relación con la de HCC. Al superponer las distribuciones y comparar los niveles de expresión en todas las indicaciones en TCGA, se clasificaron los perfiles de sobreexpresión para PD-L1 y se encontró que la cohorte TCGA HCC tenía niveles de ARNm de PD-L1 muy reducidos, con un nivel medio de -0.8 en comparación con 1.3 para ACA y 1.5 para SCC, lo que equivale a un cambio de más del doble de la expresión de nivel medio. Con RNAseq, nuestro análisis define el 50% de adenocarcinoma de NSCLC, el 54% de carcinoma de células escamosas de NSCLC y el 6% de HCC como expresores altos para PD-L1.

La expresión de la proteína PD-L1 de células tumorales se midió en 45 muestras de adenocarcinoma de pulmón (ACA), 47 muestras de carcinoma de células escamosas de pulmón (SCC) y 36 muestras de carcinoma hepatocelular (HCC). 16/45 (35.6%) ACA pulmonar, 21/47 (44.7%) SCC pulmonar fueron PD-L1 positivos. En contraste, la positividad PD-L1 se observó en solo 2/36 (5.6%) de muestras de HCC.

En resumen, con el análisis IHC y RNAseq en conjuntos de muestras de NSCLC y HCC humanos grandes e independientes, se encontró que la expresión de PD-L1 estaba más enriquecida en NSCLC que en HCC. Dentro del NSCLC, existen hallazgos comparables entre el adenocarcinoma y los carcinomas de células escamosas. Es importante destacar que, entre el gran número de muestras (128 para IHC y 1183 para RNAseq) en las 3 indicaciones, se observa muy buena concordancia entre los análisis basados en proteínas y ARNm. Por lo tanto, este hallazgo establece la base para la extracción de datos basada en ARNm a gran escala en TCGA para indicaciones y segmentos de pacientes que pueden enriquecerse para las respuestas al inmunomodulador (por ejemplo, PD-1/PD-L1, por ejemplo, en combinación con terapias inmunes basadas en (LAG-3).

Listado de secuencias

10

<110> NOVARTIS AG IMMUTEP S.A.

<120> MOLÉCULAS DE ANTICUERPOS CONTRA LAG-3 Y USOS DE LOS MISMOS

<130> C2160-7001WO

<140>

15

<141>

<150> 62/094,889

<151> 2014-12-19

<150> 62/059,690

<151> 2014-10-03

20

<150> 61/953,536

<151> 2014-03-14

<160> 293

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

25

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

30

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 1

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 2

<211> 17

35

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 2

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

Gly

<210> 3

<211> 16

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

10 <400> 3

Asn	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Thr	Asn	Asn	Ala	Glu	Ala	Met	Asp	Tyr
1				5					10					15	

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 4

Gly	Phe	Thr	Leu	Thr	Asn	Tyr
1				5		

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 5

Asn	Thr	Asp	Thr	Gly	Glu
1				5	

30 <210> 6

<211> 125

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 6

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

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

5

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

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

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

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

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

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

<210> 7

<211> 375

<212> ADN

10

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 7

cagatccagt tgggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gaggcagact 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacaccg aactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaga cctctgccag cactgcctct 240

ttgcagatca acaacctcaa aaatgcggac acggctacat atttctgtgc aagaaacccc 300

ccttattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggtca aggaaccgca 360

15

gtcaccgtct cctca 375

<210> 8

<211> 125

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 8

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

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

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

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

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

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

Ala	Arg	Asn	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Thr	Asn	Asn	Ala	Glu	Ala	Met
			100					105					110		

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

<210> 9

10 <211> 375

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 9

ES 2 770 684 T3

gaggtccagc tggtagagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60
 tcctgcaagg tttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactggat caggcagtcc 120
 ccatcgagag gccttgagtg gctgggttgg ataaacaccg aactggaga gccaacatat 180
 gctgatgact tcaagggag atttgtcttc tccttggaca cctctgtcag caccgcatat 240
 ctgcagatca gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300
 ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360
 gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 10

10 Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 11

20 Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu
 1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 12

Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp Thr
 1 5

<210> 13

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 5 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 <400> 13
 Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 1 5
 <210> 14
 10 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 15 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 <400> 14
 Tyr Thr Ser
 1
 <210> 15
 <211> 6
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 25 <400> 15
 Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
 1 5
 <210> 16
 <211> 107
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 16

ES 2 770 684 T3

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Leu
65 70 75 80

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

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

<210> 17

<211> 321

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 17

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaagtcct gatctattac acatcaacct tacacttagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctotca ccatcagcaa cctggaactc 240

gaagatattg ccacatacta ttgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcgggtgga 300

10 ggcaccaagt tggaaatcaa a 321

<210> 18

<211> 452

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 18

ES 2 770 684 T3

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

ES 2 770 684 T3

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
 195 200 205
 Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
 210 215 220
 Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270
 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400

ES 2 770 684 T3

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 19

<211> 1356

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 19

gagggtccagc	tggtacagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggctac	agtgaaaatc	60
tcctgcaagg	tttctggatt	taccctcaca	aactatggaa	tgaactggat	caggcagtcc	120
ccatcgagag	gccttgagtg	gctgggttgg	ataaacaccg	acactggaga	gccaacatat	180
gctgatgact	tcaaggaag	atttgtcttc	tccttggaca	cctctgtcag	cacggcatat	240
ctgcagatca	gcagcctaaa	ggctgaggac	actgccgtgt	attactgtgc	aagaaaccct	300
ccctattact	acggtactaa	taacgcggag	gctatggact	actggggcca	gggcaccacc	360
gtgaccgtgt	cctccgcttc	caccaagggc	ccatccgtct	tccccctggc	gccctgtcc	420
aggagcacct	ccgagagcac	agccgccctg	ggctgcctgg	tcaaggacta	cttccccgaa	480
ccggtgacgg	tgtcgtggaa	ctcaggcgcc	ctgaccagcg	gcgtgcacac	cttcccggct	540
gtcctacagt	cctcaggact	ctactccctc	agcagcgtgg	tgaccgtgcc	ctccagcagc	600
ttgggcacga	agacctacac	ctgcaacgta	gatcacaagc	ccagcaacac	caaggtggac	660
aagagagttg	agtccaaata	tggtccccc	tgcccaccgt	gcccagcacc	tgagttcctg	720
gggggaccat	cagtcttcct	gttcccccca	aaacccaagg	acactctcat	gatctcccgg	780
accctgagg	tcacgtgcgt	ggtggtggac	gtgagccagg	aagaccccga	ggtccagttc	840
aactggtacg	tggatggcgt	ggaggtgcat	aatgccaaaga	caaagccgcg	ggaggagcag	900
ttcaacagca	cgtaccgtgt	ggtcagcgtc	ctcaccgtcc	tgcaccagga	ctggctgaac	960
ggcaaggag	acaagtgcaa	ggtgtccaac	aaaggcctcc	cgtcctccat	cgagaaaacc	1020

10

atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200
cccgtgctgg actccgacgg ctcttctctc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260
aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320
tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 20

<211> 125

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 20

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

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

<210> 21

<211> 375

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

ES 2 770 684 T3

<400> 21

```
cagatccagt tggatgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc      60
tcctgcaagg cttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gaggcagact      120
ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacaccg aactggaga gccaacatat      180
gctgatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaga cctctgccag cactgcctct      240
ttgcagatca acaacctcaa aaatgctgac acggctacat atttctgtgc aagaaacccc      300
ccttattact acggtactaa taacgctgag gctatggact actggggcca gggcaccacc      360
gtgaccgtgt cctcc                                                    375
```

<210> 22

<211> 452

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

10 <400> 22

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
          100          105          110

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

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
```

ES 2 770 684 T3

130		135		140
Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu				
145		150		155
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His				
	165		170	175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser				
	180		185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys				
	195		200	205
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu				
210		215		220
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu				
225		230		235
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu				
	245		250	255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser				
	260		265	270
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu				
	275		280	285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr				
290		295		300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn				
305		310		315
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser				
	325		330	335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln				
	340		345	350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val				
	355		360	365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val				
370		375		380

ES 2 770 684 T3

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 23

<211> 1356

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 23

cagatccagt tggatgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc	60
tcctgcaagg cttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gaggcagact	120
ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacaccg aactggaga gccaacatat	180
gctgatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaga cctctgccag cactgcctct	240
ttgcagatca acaacctcaa aaatgcggac acggctacat atttctgtgc aagaaacccc	300
ccttattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc	360
gtgaccgtgt cctccgcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc	420
aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa	480
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct	540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc	600
ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac	660
aagagagttg agtccaaata tgggtcccca tgcccaccgt gccagcacc tgagttcctg	720
gggggaccat cagtcttcct gttccccca aaaccaagg acactctcat gatctcccgg	780
accctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc	840
aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	900
10 ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac	960

ES 2 770 684 T3

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020
atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200
cccggtgctgg actccgacgg ctcttctctc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260
aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320
tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 24

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 24

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Leu
65 70 75 80

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

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

10

<210> 25

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 25

ES 2 770 684 T3

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca 120
gatggaactg ttaaagtcct gatctattac acatcaacct tacacttagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaactc 240
gaagatattg ccacatacta ttgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 26

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 26

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Leu
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

10 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

ES 2 770 684 T3

145					150					155					160				
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser				
				165					170					175					
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr				
				180					185					190					
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser				
		195					200					205							
Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys														
210																			

<210> 27

$\langle 211 \rangle$ 642

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

$\langle 220 \rangle$

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 27

gatatccaga	tgacacagac	tacatcctcc	ctgtctgcct	ctctgggaga	cagagtcacc	60
atcagttgca	gttcaagtca	ggacatcagc	aattatttaa	actggtatca	gcagaaacca	120
gatggaactg	ttaaagtcct	gatctattac	acatcaacct	tacacttagg	agtcccatca	180
aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagat	tattctctca	ccatcagcaa	cctggaactc	240
gaagatattg	ccacatacta	ttgtcagcag	tattataacc	ttccgtggac	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	gagcttcaac	aggggagagt	gt		642

<210> 28

<211> 125

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 28

ES 2 770 684 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

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

<210> 29

<211> 375

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 29

gaggtccagc tggtagcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60

tcctgcaagg tttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg ataaacaccg aactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggaag atttgtcttc tccttgga cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatct gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

10 gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 30

<211> 452

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

ES 2 770 684 T3

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 30

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

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

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

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

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220

ES 2 770 684 T3

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

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 31

<211> 1356

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

ES 2 770 684 T3

<400> 31

gaggtccagc tggtagagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc	60
tcctgcaagg tttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg ataaacaccg aactggaga gccaacatat	180
gctgatgact tcaaggaag atttgtcttc tccttgga cctctgtcag cacggcatat	240
ctgcagatct gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaacct	300
ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc	360
gtgacctgt cctccgcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgtcc	420
aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa	480
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggt	540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgacctgcc ctccagcagc	600
ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac	660
aagagagttg agtccaaata tgggtccccc tgcccacogt gccagcacc tgagtctctg	720
gggggacat cagtcttctt gttcccccca aaaccaagg acactctcat gatctcccg	780
accctgagg tcacgtgcgt ggtgggtggac gtgagccagg aagaccccg ggtccagttc	840
aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag	900
ttcaacagca cgtacctgtt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac	960
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc	1020
atctccaaag ccaaagggca gcccgcagag ccacagggtg acacctgcc cccatcccag	1080
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctacccagc	1140
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccagcct	1200
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc	1260
aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	1320
tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa	1356

<210> 32

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

10 <400> 32

ES 2 770 684 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 33

<211> 321

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 33

gacatccaga tgacccagtc tocatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctcct gatctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccctcg 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct 240

gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

10 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 34

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 34

ES 2 770 684 T3

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 35

<211> 642

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 35

ES 2 770 684 T3

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagctc ctaagctcct gatctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccctcg 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct 240
gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcga 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 36

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 36

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 Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 37

<211> 321

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 37

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgca	gttcaagtca	ggacatcagc	aattatttaa	actggtatca	gcagaaacca	120
gggaaagctc	ctaagctcct	gatctattac	acatcaacct	tacacttagg	gatcccacct	180
cgattcagtg	gcagcgggta	tggaacagat	tttaccctca	caattaataa	catagaatct	240
gaggatgctg	catattactt	ctgtcagcag	tattataacc	ttcogtggac	gttcggccaa	300
5 gggaccaagg	tggaatcaa	a				321

<210> 38

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 38

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

ES 2 770 684 T3

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 39

<211> 642

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 39

gacatccaga tgaccagtc tocatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctcct gatctattac acatcaacct tacacttagg gatccacct 180

cgattcagtg gcagcgggta tggaacagat ttaccctca caattaataa catagaatct 240

gaggatgctg catattactt ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

10 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 40

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 40

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 41

<211> 321

10 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

15 <400> 41

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccctcg 180
aggttcagtg gcagtggtac tgggacagat ttcacottta ccatcagtag cctggaagct 240
gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 42

<211> 214

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

5 <400> 42

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 43

<211> 642

10 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 43

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc      60
atctcctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct      120
ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccctcg      180
aggttcagtg gcagtggtatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct      240
gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa      300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgccaa      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag      480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg      540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt                        642

```

5 <210> 44

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 44

```

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 Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20           25           30

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

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

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

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

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

```


<210> 45

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 45

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacct gcagaagcca	120
gggcagtctc cacagctcct gatctattac acatcaacct tacacttagg gatcccagac	180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag actggagcct	240
gaagattttg cagtgtatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa	300
gggaccaagg tggaaatcaa a	321

10 <210> 46

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 46

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

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

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

ES 2 770 684 T3

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

<210> 47

<211> 642

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 47

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacct gcagaagcca	120
gggcagtctc cacagctcct gatctattac acatcaacct tacacttagg gatcccagac	180

10

aggttcagtg gcagtggtc tgggacagac ttcactotca ccatcagcag actggagcct 240
gaagattttg cagtgtatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcc 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 48

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 48

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 Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 49

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 49

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc      60
ctctcctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggatatca gcagaaacca      120
gggaaagctc ctaagctcct gatctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccctcg      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct      240
gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa      300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321

```

<210> 50

<211> 214

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

10 <400> 50

```

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 Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20           25           30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100          105          110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115          120          125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130          135          140

```

ES 2 770 684 T3

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 51

<211> 642

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 51

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca	120
gggaaagctc ctaagctcct gatctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccctcg	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct	240
gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa	300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca	360
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc 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
10 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642

<210> 52

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 52

ES 2 770 684 T3

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 53

<211> 321

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 53

gatattgtga tgaccagac tccactctcc ctgccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

10 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 54

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 54

ES 2 770 684 T3

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 55

<211> 642

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 55

ES 2 770 684 T3

gatattgtga tgaccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcacccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 56

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 56

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

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

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

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

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

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

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

<210> 57

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

5 <400> 57

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcact	60
atcacttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacct gcagaagcca	120
gggcagtctc cacagctcct gatctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gatgattttg caacttatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa	300
gggaccaagg tggaaatcaa a	321

<210> 58

<211> 214

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 58

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

15 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp

ES 2 770 684 T3

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 59

<211> 642

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 59

gacatccaga tgaccagtc tocatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcact	60
atcacttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacct gcagaagcca	120
gggcagtctc cacagctcct gatctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gatgattttg caacttatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa	300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca	360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc	600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642

10

<210> 60

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 60

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 Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

10 <210> 61

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 61

gaaattgtgc tgactcagtc tocagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

20 <210> 62

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 62

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 Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

10 <210> 63

<211> 642

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

5 <400> 63

```

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc      60
atcacctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct      120
ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccatca      180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct      240
gaagattttg caacttatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa      300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag      480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg      540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt                        642

```

<210> 64

<211> 125

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 64

```

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

```

```

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

```

15

ES 2 770 684 T3

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

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

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

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

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

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

<210> 65

<211> 375

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 65

cagggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggctc 60

tcctgcgaagg cttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggct 120

cgtggacaac gccttgagtg gataggttgg ataaacaccg aactgggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaaggggaag atttgtcttc tccttgga cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatct gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

10 gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 66

<211> 452

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 66

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

ES 2 770 684 T3

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

ES 2 770 684 T3

260	265	270
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu 275 280 285		
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr 290 295 300		
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn 305 310 315 320		
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser 325 330 335		
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln 340 345 350		
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val 355 360 365		
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val 370 375 380		
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro 385 390 395 400		
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr 405 410 415		
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val 420 425 430		
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu 435 440 445		

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 67

<211> 1356

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 67

10 caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggct 120
 cgtggacaac gccttgagt gataggttg ataaacaccg aactggaga gccaacatat 180
 gctgatgact tcaaggaag atttgtcttc tccttgaca cctctgtcag cacggcatat 240
 ctgcagatct gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaacct 300
 ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360
 gtgaccgtgt cctccgcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc 420
 aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480
 ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccggt 540
 gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600
 ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
 aagagagttg agtccaaata tgggtcccca tgcccaccgt gccagcacc tgagttcctg 720
 gggggaccat cagtcttctt gttcccccca aaaccaagg acactctcat gatctcccg 780
 acccctgagg tcacgtgctg ggtggtggac gtgagccagg aagaccccg ggtccagttc 840
 aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagcccg ggaggagcag 900
 ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020
 atctccaaag ccaaagggca gcccgcagag ccacagggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080
 gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgct 1200
 cccgtgctgg actccgacgg ctcttctctc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260
 aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320
 tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 68

<211> 125

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 68

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

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

10

ES 2 770 684 T3

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

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

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

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

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

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

<210> 69

<211> 375

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 69

cagggttcagc tgggtgcagtc cggagctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcgaagg cttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg ataaacaccg aactgggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaaggggaag atttgtcttc tccttgga cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatct gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

10 gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 70

<211> 452

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 70

ES 2 770 684 T3

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

ES 2 770 684 T3

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 71

<211> 1356

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 71

ES 2 770 684 T3

cagggttcagc tgggtgcagtc cggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcgaagg cttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg ataaacaccg aactggaga gccaacatat 180
gctgatgact tcaaggaag atttgtcttc tccttgga cctctgtcag cacggcatat 240
ctgcagatct gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaacct 300
ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctccgcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc 420
aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgct 540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600
ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caagtgaggac 660
aagagagttg agtccaaata tgggtcccca tgcccaccgt gcccagcacc tgagttcctg 720
gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaacccaagg aactctcat gatctccgg 780
acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccg ggtccagttc 840
aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900
ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctacccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020
atctccaaag ccaaaaggga gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccagcct 1200
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260
aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320
tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 72

<211> 125

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 72

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

ES 2 770 684 T3

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

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

<210> 73

<211> 375

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 73

gaggtccagc tggtagcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60

tcctgcaagg tttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactggat caggcagtc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggttg ataaacaccg aactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaaggaag atttgtcttc tccttgaca cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatct gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

10 gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 74

<211> 452

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 74

ES 2 770 684 T3

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

ES 2 770 684 T3

245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270
 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Leu Gly Lys
 450

<210> 75

<211> 1356

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 75

ES 2 770 684 T3

gagggtccagc tggtagagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60
 tcctgcaagg tttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactggat caggcagtcc 120
 ccatcgagag gccttgagtg gctgggttgg ataaacaccg aactggaga gccaacatat 180
 gctgatgact tcaaggaag atttgtcttc tccttgga cctctgtcag cacggcatat 240
 ctgcagatct gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaacct 300
 ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360
 gtgaccgtgt cctccgcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc 420
 aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480
 ccggtgacgg tgtcgtggaa ctgaggcgc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgct 540
 gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600
 ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caagtgaggac 660
 aagagagttg agtccaaata tgggtcccca tgcccaccgt gccagcacc tgagttcctg 720
 gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaacccaagg aactctcat gatctccgg 780
 acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccg ggtccagtcc 840
 aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900
 ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020
 atctccaaag ccaagggca gcccgcagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080
 gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccagcct 1200
 cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260
 aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320
 tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 76

<211> 125

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 76

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

ES 2 770 684 T3

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

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

<210> 77

<211> 375

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 77

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggttgg ataaacaccg aactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaaggggaag agtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc aagaaaccct 300

ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

10 gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 78

<211> 452

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 78

ES 2 770 684 T3

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

ES 2 770 684 T3

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 79

<211> 1356

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 79

ES 2 770 684 T3

```

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc      60
tcctgtaagg gttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggcc      120
actggacaag ggcttgagtg gatgggttgg ataaacaccg aactggaga gccaacatat      180
gctgatgact tcaaggaag agtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac      240
ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc aagaaacctt      300
ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc      360
gtgaccgtgt cctccgcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc      420
aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa      480
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgct      540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc      600
ttgggacaga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caagtgaggac      660
aagagagttg agtccaaata tgggtcccca tgcccaccgt gcccagcacc tgagttcctg      720
gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaacccaagg aactctcat gatctccggg      780
acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc      840
aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag      900
ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac      960
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc     1020
atctccaaag ccaaaaggga gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag     1080
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc     1140
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccagcctt     1200
cccgtgctgg actccgacgg ctccctcttc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc     1260
aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac     1320
tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa                                1356

```

<210> 80

<211> 125

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 80

ES 2 770 684 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

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

<210> 81

<211> 375

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 81

cagggtgcagc tgggtgcaatc tgggtctgag ttgaagaagc ctggggcctc agtgaagggt 60

tcctgcaagg cttctggatt caccctgact aactatggca tgaattgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacaccg aactgggga gccaacgtat 180

gccgatgact tcaagggacg gtttgtcttc tccttgga cctctgtcag cacggcatat 240

ctgcagatca gcacgctaaa ggctgaggac actgctacat atttctgtgc aagaaacccc 300

ccttattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc 360

10 gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 82

<211> 452

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

ES 2 770 684 T3

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 82

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

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

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

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

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu

ES 2 770 684 T3

225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270
 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 83

<211> 1356

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 83

cagggtgcagc	tggtgcaatc	tgggtctgag	ttgaagaagc	ctggggcctc	agtgaagggt	60
tcctgcaagg	cttctggatt	caccctgact	aactatggca	tgaattgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagt	gatgggatgg	atcaacaccg	acactgggga	gccaacgtat	180
gccgatgact	tcaagggacg	gtttgtcttc	tccttggaca	cctctgtcag	cacggcatat	240
ctgcagatca	gcacgctaaa	ggctgaggac	actgctacat	atctctgtgc	aagaaacccc	300
ccttattact	acggtactaa	taacgcggag	gctatggact	actggggcca	gggcaccacc	360
gtgaccgtgt	cctccgcttc	caccaagggc	ccatccgtct	tccccctggc	gccctgctcc	420
aggagcacct	ccgagagcac	agccgcctcg	ggctgcctgg	tcaaggacta	cttccccgaa	480
ccggtgacgg	tgctgtggaa	ctcaggcgcc	ctgaccagcg	gcgtgcacac	cttcccggct	540
gtcctacagt	cctcaggact	ctactccctc	agcagcgtgg	tgaccgtgcc	ctccagcagc	600
ttgggcacga	agacctacac	ctgcaacgta	gaccacaagc	ccagcaacac	caaggtggac	660
aagagagttg	agtccaaata	tgggtcccca	tgcccaccgt	gcccagcacc	tgagttcctg	720
gggggaccat	cagtcttcct	gttcccccca	aaaccaagg	acactctcat	gatctcccgg	780
accctgagg	tcacgtgcgt	ggtggtggac	gtgagccagg	aagaccccg	ggtccagttc	840
aactggtacg	tggatggcgt	ggaggtgcat	aatgccaaga	caaagccgcg	ggaggagcag	900
ttcaacagca	cgtaccgtgt	ggtcagcgtc	ctcaccgtcc	tgaccagga	ctggctgaac	960
ggcaaggagt	acaagtgcaa	ggtgtccaac	aaaggcctcc	cgctctccat	cgagaaaacc	1020
atctccaaag	ccaaagggca	gccccgagag	ccacagggtg	acaccctgcc	cccatcccag	1080
gaggagatga	ccaagaacca	ggtcagcctg	acctgcctgg	tcaaaggctt	ctaccccagc	1140
gacatcgccg	tggagtggga	gagcaatggg	cagccggaga	acaactacaa	gaccacgcct	1200
cccgtgctgg	actccgacgg	ctccttcttc	ctctacagca	ggctaaccgt	ggacaagagc	1260
aggtggcagg	aggggaatgt	cttctcatgc	tccgtgatgc	atgaggctct	gcacaaccac	1320
tacacacaga	agagcctctc	cctgtctctg	ggtaaa			1356

<210> 84

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

10 <400> 84

ES 2 770 684 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 85

<211> 321

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 85

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgct cctctagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctactat acatccactt tgcacctggg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttacttttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tattataatc tcccttggac gttcggccaa 300

10 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 86

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 86

ES 2 770 684 T3

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 87

<211> 642

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 87

ES 2 770 684 T3

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgct cctctagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctactat acatccactt tgcacctggg ggtcccatca      180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct      240
gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tattataatc tcccttggac gttcggccaa      300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgccaa      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag      480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg      540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt                          642

```

<210> 88

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 88

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

<210> 89

<211> 321

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 89

```

gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct      120
ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccatca      180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct      240
gaagattttg caacttatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa      300
5  gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321

```

<210> 90

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 90

```

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

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

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

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

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

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

```

ES 2 770 684 T3

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 91

<211> 642

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 91

gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

10 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 92

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 92

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 Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 93

<211> 321

10 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

15 <400> 93

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc	60
atcacctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct	120
ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccctcg	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct	240
gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa	300
gggaccaagg tggaaatcaa a	321

<210> 94

<211> 214

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

5 <400> 94

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 Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 95

<211> 642

10 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 95

```

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc      60
atcacctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct      120
ggccaggtct ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg ggtcccctcg      180
aggttcagtg gcagtggtatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct      240
gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa      300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgccca      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag      480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg      540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt                        642

```

5 <210> 96

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 96

```

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
          20           25           30

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

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

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

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

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

```

15 <210> 97

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 97

gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc	60
atctcctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct	120
ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg gatcccagac	180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag actggagcct	240
gaagattttg cagtgtatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa	300
gggaccaagg tggaaatcaa a	321

<210> 98

10 <211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 98

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

ES 2 770 684 T3

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 99

<211> 642

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 99

gatattgtga tgaccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca gttcaagtca ggacatcagc aattatttaa actggtacca gcagaaacct 120

10 ggccaggctc ccaggctcct catctattac acatcaacct tacacttagg gatccagac 180

aggttcagtg gcagtggggc tgggacagac ttactctca ccatcagcag actggagcct 240
gaagattttg cagtgtatta ctgtcagcag tattataacc ttccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcc 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 100

<211> 125

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 100

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

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

<210> 101

<211> 375

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 101

```
gagggtccagc tggtagcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc      60
tcctgcaagg tttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt ggcacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg ataaacaccg aactggaga gccaacatat      180
gctgatgact tcaaggaag atttgtcttc tccttgga cctctgtcag cacggcatat      240
ctgcagatca gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct      300
ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc      360
gtgaccgtgt cctcc                                     375
```

5 <210> 102

<211> 452

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 102

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
          100              105              110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
```

ES 2 770 684 T3

115		120		125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser				
130		135		140
Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu				
145		150		155
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His				
		165		170
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser				
		180		185
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys				
		195		200
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu				
		210		215
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu				
		225		230
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu				
		245		250
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser				
		260		265
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu				
		275		280
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr				
		290		295
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn				
		305		310
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser				
		325		330
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln				
		340		345
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val				
		355		360

ES 2 770 684 T3

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 103

<211> 1356

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 103

gaggtccagc	tggtacagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggctac	agtgaaaatc	60
tcctgcaagg	tttctggatt	taccctcaca	aactatggaa	tgaactgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggttgg	ataaacaccg	acactggaga	gccaacatat	180
gctgatgact	tcaagggaa	atttgtcttc	tccttggaca	cctctgtcag	cacggcatat	240
ctgcagatca	gcagcctaaa	ggctgaggac	actgccgtgt	attactgtgc	aagaaaccct	300
ccctattact	acggtactaa	taacgcggag	gctatggact	actggggcca	gggcaccacc	360
gtgaccgtgt	cctccgcttc	caccaagggc	ccatccgtct	tccccctggc	gccctgctcc	420
aggagcacct	ccgagagcac	agccgccctg	ggctgcctgg	tcaaggacta	cttccccgaa	480
ccggtgacgg	tgtcgtggaa	ctcaggcgcc	ctgaccagcg	gcgtgcacac	cttcccggt	540
gtcctacagt	cctcaggact	ctactccctc	agcagcgtgg	tgaccgtgcc	ctccagcagc	600
ttgggcacga	agacctacac	ctgcaacgta	gatcacaagc	ccagcaacac	caaggtggac	660
aagagagttg	agtccaaata	tgggtcccca	tgcccaccgt	gcccagcacc	tgagttcctg	720
gggggaccat	cagtcttcct	gttcccccca	aaaccaagg	acactctcat	gatctcccgg	780
10 acccctgagg	tcacgtgcgt	ggtggtggac	gtgagccagg	aagaccccga	ggtccagttc	840

ES 2 770 684 T3

aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900
 ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020
 atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080
 gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200
 cccgtgctgg actccgacgg ctccctcttc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260
 aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320
 tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 104

<211> 125

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 104

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
 100 105 110

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

10

<210> 105

<211> 375

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 105

cagggttcagc	tggtgcagtc	tggagctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggatt	taccctcaca	aactatggaa	tgaactgggt	gcgacaggct	120
cgtggacaac	gccttgagtg	gataggttgg	ataaacaccg	acactggaga	gccaacatat	180
gctgatgact	tcaagggaag	atttgtcttc	tccttggaca	cctctgtcag	cacggcatat	240
ctgcagatca	gcagcctaaa	ggctgaggac	actgccgtgt	attactgtgc	aagaaaccct	300
ccctattact	acggtactaa	taacgcggag	gctatggact	actggggcca	gggcaccacc	360
5	gtgaccgtgt	cctcc				375

<210> 106

<211> 452

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 106

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

ES 2 770 684 T3

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

ES 2 770 684 T3

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 107

<211> 1356

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 107

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctggatt taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gcgacaggct	120
cgtggacaac gccttgagtg gataggttgg ataaacaccg aactggaga gccaacatat	180
gctgatgact tcaagggag atttgtcttc tccttgagca cctctgtcag cacggcatat	240
ctgcagatca gcagcctaaa ggctgaggac actgccgtgt attactgtgc aagaaaccct	300
ccctattact acggtactaa taacgcggag gctatggact actggggcca gggcaccacc	360
gtgaccgtgt cctccgcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc	420
aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa	480
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggt	540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc	600
ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac	660
aagagagttg agtccaaata tgggtcccca tgcccaccgt gccagcacc tgagttcctg	720
gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaaccaagg acactctcat gatctcccg	780

10

acccctgagg tcacgtgCGT ggtggtggac gtgagccagg aagacccCGa ggtccagttc 840
 aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgCG ggaggagcag 900
 ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctacccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020
 atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080
 gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200
 cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttcc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260
 aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320
 tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 108

<211> 125

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 108

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
 100 105 110

10

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

<210> 109

<211> 375

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

5 <400> 109

caggttcagc	tggtgcagtc	cggagctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggatt	taccctcaca	aactatggaa	tgaactgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggttgg	ataaacaccg	acactggaga	gccaacatat	180
gctgatgact	tcaagggaag	atttgtcttc	tccttggaca	cctctgtcag	cacggcatat	240
ctgcagatca	gcagcctaaa	ggctgaggac	actgccgtgt	attactgtgc	aagaaaccct	300
ccctattact	acggtactaa	taacgcggag	gctatggact	actggggcca	gggcaccacc	360
gtgaccgtgt	cctcc					375

<210> 110

<211> 452

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 110

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

15 Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met

ES 2 770 684 T3

100		105		110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr	115	120		125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser	130	135		140
Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu	145	150		155
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His	165	170		175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser	180	185		190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys	195	200		205
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu	210	215		220
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu	225	230		235
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu	245	250		255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser	260	265		270
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu	275	280		285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr	290	295		300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn	305	310		315
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser	325	330		335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln	340	345		350

ES 2 770 684 T3

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 111

<211> 1356

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 111

cagggttcagc	tggtgcagtc	cggagctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggatt	taccctcaca	aactatggaa	tgaactgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagt	gatgggttg	ataaacaccg	acactggaga	gccaacatat	180
gctgatgact	tcaagggaag	atttgtcttc	tccttgga	cctctgtcag	cacggcatat	240
ctgcagatca	gcagcctaaa	ggctgaggac	actgccgtgt	attactgtgc	aagaaaccct	300
ccctattact	acggtactaa	taacgcggag	gctatggact	actggggcca	gggcaccacc	360
gtgaccgtgt	cctccgcttc	caccaagggc	ccatccgtct	tccccctggc	gccctgctcc	420
aggagcacct	ccgagagcac	agccgccctg	ggctgcctgg	tcaaggacta	cttccccgaa	480
ccggtgacgg	tgtcgtggaa	ctcaggcgcc	ctgaccagcg	gcgtgcacac	cttccccggt	540
gtcctacagt	cctcaggact	ctactccctc	agcagcgtgg	tgaccgtgcc	ctccagcagc	600
ttgggcacga	agacctacac	ctgcaacgta	gatcacaagc	ccagcaacac	caagggtggac	660
aagagagttg	agtccaaata	tggtcccca	tgcccaccgt	gccagcacc	tgagttcctg	720

10

gggggaccat cagtcttcct gttcccccca aaaccaagg acactctcat gatctcccg 780
 acccctgagg tcacgtgctt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccg ggtccagttc 840
 aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900
 ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctccacgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020
 atctccaaag ccaaagggca gcccggagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080
 gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctacccagc 1140
 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgcct 1200
 cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc 1260
 aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320
 tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa 1356

<210> 112

<211> 375

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 112

gaagtgcagc tggatgcagc tggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc 60
 tcctgcaagg tgtccggctt caccctgacc aactacggca tgaactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacagg gcctggaatg gatgggctgg atcaacaccg acaccggcga gcctacctac 180
 gccgacgact tcaagggcag attcgtgttc tccctggaca cctccgtgtc caccgcctac 240
 ctgcagatct ccagcctgaa ggccgaggat accgccgtgt actactgcgc ccggaacccc 300
 ccttactact acggcaccaa caacgccgag gccatggact attggggcca gggcaccacc 360
 10 gtgaccgtgt cctct 375

<210> 113

<211> 451

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 113

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

ES 2 770 684 T3

Thr	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Val	Ser	Gly	Phe	Thr	Leu	Thr	Asn	Tyr	20	25	30	
Gly	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	35	40	45	
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Asp	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Asp	Phe	50	55	60	
Lys	Gly	Arg	Phe	Val	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Val	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Leu	Gln	Ile	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Asn	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Thr	Asn	Asn	Ala	Glu	Ala	Met	100	105	110	
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	115	120	125	
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	130	135	140	
Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	145	150	155	160
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	165	170	175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	180	185	190	
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	195	200	205	
Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	210	215	220	
Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	225	230	235	240
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	245	250	255	
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	260	265	270	

ES 2 770 684 T3

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly
450

<210> 114

<211> 1353

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 114

10 gaagtcgagc tggcgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc 60

tcctgcaagg tgtccggcct caccctgacc aactacggca tgaactgggt gcgacaggcc 120
cctggacagg gcctggaatg gatgggctgg atcaacaccg acaccggcga gcctacctac 180
gccgacgact tcaagggcag attcgtgttc tccctggaca cctccgtgtc caccgcctac 240
ctgcagatct ccagcctgaa ggccgaggat accgccgtgt actactgcgc ccggaacccc 300
ccttactact acggcaccaa caacgccgag gccatggact attggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctctgcttc taccaagggg cccagcgtgt tccccctggc cccctgctcc 420
agaagcacca gcgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgag 480
cccgtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcacca agacctacac ctgtaacgtg gaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagaggggtg agagcaagta cggcccaccc tgccccccct gccagcccc cgagttcctg 720
ggcggaccca gcgtgttcct gttccccccc aagcccaagg acaccctgat gatcagcaga 780
acccccgagg tgacctgtgt ggtggtggac gtgtcccagg aggaccccga ggtccagttc 840
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgccaaga ccaagcccag agaggagcag 900
tttaacagca cctaccgggt ggtgtccctg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac 960
ggcaaagagt acaagtgtaa ggtctccaac aagggcctgc caagcagcat cgaaaagacc 1020
atcagcaagg ccaagggcca gcctagagag ccccaggtct acaccctgcc acccagccaa 1080
gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctgg tgaagggctt ctaccaagc 1140
gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccagga acaactacaa gaccaccccc 1200
ccagtgtctg acagcgacgg cagcttcttc ctgtacagca ggctgaccgt ggacaagtcc 1260
agatggcagg agggcaacgt ctttagctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320
tacaccaga agagcctgag cctgtccctg ggc 1353

<210> 115

<211> 321

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 115

gacatccaga tgaccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60
atcacctgtt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg cgtgccctcc 180
10 agattttccg gctctggctc tggcaccgac tttaccttca ccatcagctc cctggaagcc 240
gaggacgccg ccacctacta ctgccagcag tactacaacc tgccctggac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 116
 <400> 116
 000
 <210> 117
 5 <211> 642
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"
 <400> 117
 gacatccaga tgaccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60
 atcacctggt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg cgtgccctcc 180
 agattttccg gctctggctc tggcaccgac ttacacctca ccatcagctc cctggaagcc 240
 gaggacgccg ccacctacta ctgccagcag tactacaacc tgccttggaac cttcggccag 300
 ggacaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccca 360
 agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
 cccagggagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
 gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642
 <210> 118
 <211> 321
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"
 20 <400> 118
 gacatccaga tgaccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60
 atcacctggt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg catccccct 180
 agattctccg gctctggcta cggcaccgac ttcacctga ccatcaacaa catcgagtcc 240
 gaggacgccg cctactactt ctgccagcag tactacaacc tgccttggaac cttcggccag 300
 ggacaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 119
<400> 119
000
<210> 120
5 <211> 652
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
<221> fuente
10 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"
<400> 120
gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60
atcacctgtt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg catccccct 180
agattctccg gctctggcta cggcaccgac ttcacctga ccatcaacaa catcgagtcc 240
gaggacgccc cctactactt ctgccagcag tactacaacc tgccctggac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctocca gcgtgttcat cttccccca 360
agcgacgagc agtgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
cccagggagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gctgatgaat tc 652
<210> 121
<211> 375
15 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"
20 <400> 121
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgccctc cgtgaagggtg 60
tcctgcaagg cctctggctt caccctgacc aactacggca tgaactgggt gcgacaggcc 120
aggggccagc ggctggaatg gatcggtctg atcaacaccg acaccggcga gcctacctac 180

ES 2 770 684 T3

gccgacgact tcaagggcag attcgtgttc tccctggaca cctccgtgtc caccgcctac 240
 ctgcagatct ccagcctgaa ggccgaggat accgccgtgt actactgcgc ccggaacccc 300
 ccttactact acggcaccaa caacgccgag gccatggact attggggcca gggcaccacc 360
 gtgaccgtgt cctct 375

<210> 122

<211> 451

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 122

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
 100 105 110

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

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
 130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175

10

ES 2 770 684 T3

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
 195 200 205
 Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
 210 215 220
 Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270
 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Leu Gly
 450
 <210> 123

<211> 1353

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 123

cagggtgcagc	tggctgcagtc	tggcgccgaa	gtgaagaaac	ctggcgccctc	cgtgaagggtg	60
tcctgcaagg	cctctggctt	caccctgacc	aactacggca	tgaactgggt	gcgacaggcc	120
agggggccagc	ggctggaatg	gatcggctgg	atcaacaccg	acaccggcga	gcctacctac	180
gccgacgact	tcaagggcag	attcgtgttc	tccctggaca	cctccgtgtc	caccgcctac	240
ctgcagatct	ccagcctgaa	ggccgaggat	accgccgtgt	actactgcgc	ccggaacccc	300
ccttactact	acggcaccaa	caacgccgag	gccatggact	attggggcca	gggcaccacc	360
gtgaccgtgt	cctctgcttc	taccaagggg	cccagcgtgt	tccccctggc	cccctgctcc	420
agaagcacca	gcgagagcac	agccgccctg	ggctgcctgg	tgaaggacta	cttccccgag	480
cccgtgaccg	tgtcctggaa	cagcggagcc	ctgaccagcg	gcgtgcacac	cttccccgcc	540
gtgctgcaga	gcagcggcct	gtacagcctg	agcagcgtgg	tgaccgtgcc	cagcagcagc	600
ctgggcacca	agacctacac	ctgtaacgtg	gaccacaagc	ccagcaacac	caaggtggac	660
aagaggggtg	agagcaagta	cggcccaccc	tgccccccct	gccagcccc	cgagtccctg	720
ggcggaccca	gcgtgttcct	gttccccccc	aagcccaagg	acaccctgat	gatcagcaga	780
acccccgagg	tgacctgtgt	ggtggtggac	gtgtcccagg	aggaccccga	ggtccagttc	840
aactggtacg	tggacggcgt	ggagggtgcac	aacgccaaga	ccaagcccag	agaggagcag	900
tttaacagca	cctaccgggt	ggtgtccgtg	ctgaccgtgc	tgcaccagga	ctggctgaac	960
ggcaaagagt	acaagtgtaa	ggtctccaac	aagggcctgc	caagcagcat	cgaaaagacc	1020
atcagcaagg	ccaagggcca	gcctagagag	ccccaggctc	acaccctgcc	acccagccaa	1080
gaggagatga	ccaagaacca	ggtgtccctg	acctgtctgg	tgaagggtct	ctaccaagc	1140
gacatcgccg	tggagtggga	gagcaacggc	cagcccgaga	acaactacaa	gaccaccccc	1200
ccagtgtctg	acagcgacgg	cagcttcttc	ctgtacagca	ggctgaccgt	ggacaagtcc	1260
agatggcagg	agggcaacgt	ctttagctgc	tccgtgatgc	acgaggccct	gcacaaccac	1320
tacaccaga	agagcctgag	cctgtccctg	ggc			1353

10 <210> 124

<211> 375

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 124

caagtgcagc	tggtgcagtc	gggagccgaa	gtgaagaagc	ctggagcctc	ggtgaagggtg	60
tcgtgcaagg	catccggatt	caccctcacc	aattacggga	tgaactgggt	cagacaggcc	120
cggggtcaac	ggctggagt	gatcggtg	attaacaccg	acaccgggga	gcctacctac	180
gcgagcatt	tcaagggacg	gttcgtgttc	tcctcgaca	cctccgtgtc	caccgcctac	240
ctccaaatct	cctcactgaa	agcggaggac	accgccgtgt	actattgcgc	gaggaaccgc	300
ccctactact	acggaaccaa	caacgccgaa	gccatggact	actggggcca	gggcaccact	360
gtgactgtgt	ccagc					375

<210> 125

5 <211> 375

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 125

cagggtgcagc	tggtgcagtc	tgggcgccgaa	gtgaagaaac	ctggcgccctc	cgtgaagggtg	60
tcctgcaagg	cctctggctt	caccctgacc	aactacggca	tgaactgggt	gcgacaggcc	120
agggggccagc	ggctggaatg	gatcggtg	atcaacaccg	acaccggcga	gcctacctac	180
gccgacgact	tcaagggcag	attcgtgttc	tcctggaca	cctccgtgtc	caccgcctac	240
ctgcagatct	ccagcctgaa	ggccgaggat	accgccgtgt	actactgcgc	ccggaacccc	300
ccttactact	acggcaccaa	caacgccgag	gccatggact	attggggcca	gggcaccacc	360
gtgaccgtgt	cctct					375

<210> 126

<211> 1353

15 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

20 <400> 126

ES 2 770 684 T3

```

caagtgcagc tgggtgcagtc gggagccgaa gtgaagaagc ctggagcctc ggtgaagggtg      60
tcgtgcaagg catccggatt caccctcacc aattacggga tgaactgggt cagacaggcc      120
cggggtcaac ggctggagtg gatcggatgg attaacaccg acaccgggga gcctacctac      180
gcgagcagatt tcaagggacg gttcgtgttc tccctcgaca cctccgtgtc caccgcctac      240
ctccaaatct cctcactgaa agcggaggac accgccgtgt actattgcgc gaggaaccog      300
ccctactact acggaaccaa caacgccgaa gccatggact actggggcca gggcaccact      360
gtgactgtgt ccagcgcgtc cactaagggc ccgtccgtgt tccccctggc accttgtagc      420
cggagcacta gcgaatccac cgctgccctc ggctgcctgg tcaaggatta cttcccggag      480
cccgtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgacctccg gagtgcacac cttccccgct      540
gtgctgcaga gctccgggct gtactcgtg tctcgggtgg tcacggtgcc ttcacttagc      600
ctgggtacca agacctacac ttgcaacgtg gaccacaagc cttccaacac taagtgggac      660
aagcgcgtcg aatcgaagta cggcccaccg tgcccgcctt gtcccgcgcc ggagttcctc      720
ggcggtcctt cggtctttct gttcccaccg aagcccaagg acactttgat gatttccgcg      780
acctctgaag tgacatgcgt ggtcgtggac gtgtcacagg aagatccgga ggtgcagttc      840
aattggtacg tggatggcgt cgaggtgcac aacgcaaaa ccaagccgag ggaggagcag      900
ttcaactcca cttaccgcgt cgtgtccgtg ctgacgggtg tgcatcagga ctggctgaac      960
gggaaggagt acaagtgcaa agtgtccaac aagggaactt ctagctcaat cgaaaagacc     1020
atctcgaaag ccaagggaca gccccgggaa cccaagtgt ataccctgcc accgagccag     1080
gaagaaatga ctaagaacca agtctcattg acttgccctg tgaagggtt ctaccatcg     1140
gatatcgccg tggaatggga gtccaacggc cagccggaaa acaactacaa gaccaccct     1200
ccggtgctgg actcagacgg atccttcttc ctctactcgc ggctgaccgt ggataagagc     1260
agatggcagg agggaaatgt gttcagctgt tctgtgatgc atgaagccct gcacaaccac     1320
tacactcaga agtccctgtc cctctccctg gga                                     1353

```

<210> 127

<211> 1353

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 127

ES 2 770 684 T3

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgccctc cgtgaaggtg 60
tcctgcaagg cctctggctt caccctgacc aactacggca tgaactgggt gcgacaggcc 120
agggggccagc ggctggaatg gatcggctgg atcaacaccg acaccggcga gcctacctac 180
gccgacgact tcaagggcag attcgtgttc tccctggaca cctccgtgtc caccgcctac 240
ctgcagatct ccagcctgaa ggccgaggat accgccgtgt actactgcgc ccggaacccc 300
ccttactact acggcaccaa caacgccgag gccatggact attggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctctgcttc taccaagggg cccagcgtgt tccccctggc ccctgctcc 420
agaagcacca gcgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgag 480
cccgtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcacca agacctacac ctgtaactg gaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagaggggtg agagcaagta cggccacccc tggccccct gccagcccc cgagtccctg 720
ggcggaccca gcgtgttcct gttccccccc aagcccaagg acaccctgat gatcagcaga 780
acccccgagg tgacctgtgt ggtggtggac gtgtcccagg aggaccccga ggtccagttc 840
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgccaaga ccaagcccag agaggagcag 900
tttaacagca cctaccgggt ggtgtccctg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac 960
ggcaaagagt acaagtgtaa ggtctccaac aagggcctgc caagcagcat cgaaaagacc 1020
atcagcaagg ccaagggcca gcctagagag ccccaggtct acaccctgcc acccagccaa 1080
gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctgg tgaagggtt ctaccaagc 1140
gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccagaga acaactacaa gaccaccccc 1200
ccagtgtctg acagcgacgg cagcttcttc ctgtacagca ggctgaccgt ggacaagtcc 1260
agatggcagg agggcaacgt ctttagctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320
tacaccaga agagcctgag cctgtccctg ggc 1353

<210> 128

<211> 321

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 128

gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60
10 atcacctgta gctctagtca ggatatctct aactacctga actggtatct gcagaagccc 120

	gggtcaatcac ctacagctgct gatctactac actagcacc tgcacctggg cgtgccctct	180
	aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgag ttcaccctga ctatctctag cctgcagccc	240
	gacgacttcg ctacctacta ctgtcagcag tactataacc tgccttgac cttcgggtcaa	300
	ggcactaagg tcgagattaa g	321
	<210> 129	
	<211> 321	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"	
	<400> 129	
	gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc	60
	atcacctggt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatct gcagaagccc	120
	ggccagtccc ctacagctgct gatctactac acctccacc tgcacctggg cgtgccctcc	180
	agattttccg gctctggctc tggcaccgag tttaccctga ccatcagctc cctgcagccc	240
	gacgacttcg ccacctacta ctgccagcag tactacaacc tgccttgac cttcggccag	300
10	ggcaccaagg tggaaatcaa g	321
	<210> 130	
	<211> 642	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"	
	<400> 130	
	gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact	60
	atcacctgta gctctagtca ggatctctct aactacctga actggtatct gcagaagccc	120
	gggtcaatcac ctacagctgct gatctactac actagcacc tgcacctggg cgtgccctct	180
	aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgag ttcaccctga ctatctctag cctgcagccc	240
	gacgacttcg ctacctacta ctgtcagcag tactataacc tgccttgac cttcgggtcaa	300
	ggcactaagg tcgagattaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc	360
	agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac	420
	ccccgggagg ccaagggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag	480
	gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc	540
	ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc	600

	ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc	642
	<210> 131	
	<211> 642	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"	
	<400> 131	
	gacatccaga tgaccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcca cagagtgacc	60
	atcacctgtt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatct gcagaagccc	120
	ggccagtccc ctgagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg cgtgccctcc	180
	agattttccg gctctggctc tggcaccgag ttaccctga ccatcagctc cctgcagccc	240
	gacgacttgc ccacctacta ctgccagcag tactacaacc tgccttgac cttcggccag	300
	ggcaccaagg tggaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccca	360
	agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac	420
	cccagggagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag	480
	gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc	540
	ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc	600
10	ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc	642
	<210> 132	
	<211> 375	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"	
	<400> 132	
	caggtgcagc tgggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtc	60
	agctgtaaaag ctagtggctt caccctgact aactacggga tgaactgggt ccgccaggcc	120
	ccaggtcaag gcctogagtg gatgggctgg attaacaccg acaccggcga gcctacctac	180
	gccgacgact ttaagggcag attcgtgttt agcctggaca ctagtgtgtc taccgcctac	240
	ctgcagatct ctagectgaa ggccgaggac accgccgtct actactgcgc tagaaacccc	300
	ccctactact acggcactaa caacgccgag gctatggact actggggtca aggcactacc	360
	gtgaccgtgt ctagc	375
20	<210> 133	

<211> 375

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 133

cagggtgcagc	tggtgcagtc	tgggcgccgaa	gtgaagaaac	ctggcgccctc	cgtgaagggtg	60
tcctgcaagg	cctctggctt	caccctgacc	aactacggca	tgaactgggt	gcgacaggcc	120
cctggacagg	gcctggaatg	gatgggctgg	atcaacaccg	acaccggcga	gcctacctac	180
gccgacgact	tcaagggcag	attcgtgttc	tccctggaca	cctccgtgtc	caccgcctac	240
ctgcagatct	ccagcctgaa	ggccgaggat	accgccgtgt	actactgcgc	ccggaacccc	300
ccttactact	acggcaccaa	caacgccgag	gccatggact	attggggcca	gggcaccacc	360
gtgaccgtgt	cctct					375

<210> 134

10 <211> 451

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 134

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

ES 2 770 684 T3

100	105	110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr		
115	120	125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser		
130	135	140
Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
145	150	155
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		
165	170	175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys		
195	200	205
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu		
210	215	220
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu		
225	230	235
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
245	250	255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
260	265	270
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
275	280	285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr		
290	295	300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
305	310	315
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser		
325	330	335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
340	345	350

ES 2 770 684 T3

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly
450

<210> 135

<211> 1353

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 135

cagggtgcagc	tggtgcagtc	aggcgccgaa	gtgaagaaac	ccggcgctag	tgtgaaagtc	60
agctgtaaag	ctagtggctt	caccctgact	aactacggga	tgaactgggt	ccgccaggcc	120
ccagggtcaag	gcctcgagtg	gatgggctgg	attaacaccg	acaccggcga	gcctacctac	180
gccgacgact	ttaagggcag	attcgtgttt	agcctggaca	ctagtgtgtc	taccgcctac	240
ctgcagatct	ctagcctgaa	ggccgaggac	accgccgtct	actactgcgc	tagaaacccc	300
ccctactact	acggcactaa	caacgccgag	gctatggact	actgggggtca	aggcactacc	360
gtgaccgtgt	ctagcgctag	cactaagggc	ccgtccgtgt	tccccctggc	accttgtagc	420
cggagcacta	gcgaatccac	cgtgcctc	ggctgcctgg	tcaaggatta	cttcccggag	480
cccgtgaccg	tgtcctggaa	cagcggagcc	ctgacctccg	gagtgcacac	cttccccgct	540
gtgctgcaga	gctccgggct	gtactcgtg	tcgtcggtgg	tcacggtgcc	ttcatctagc	600
ctgggtacca	agacctacac	ttgcaacgtg	gaccacaagc	cttccaacac	taagggtggac	660
aagcgcgtcg	aatcgaagta	cggcccaccg	tgcccgcctt	gtcccgcgcc	ggagttcctc	720

10

ggcgggtccct cgggtctttct gttcccaccg aagcccaagg acactttgat gatttcccgc 780
 acccctgaag tgacatgcgt ggtcgtggac gtgtcacagg aagatccgga ggtgcagttc 840
 aattggtacg tggatggcgt cgagggtcac aacgcaaaa ccaagccgag ggaggagcag 900
 ttcaactcca cttaccgcgt cgtgtccgtg ctgacgggtgc tgcacagga ctggctgaac 960
 gggaaggagt acaagtgcaa agtgtccaac aagggaacttc ctagctcaat cgaaaagacc 1020
 atctcgaaag ccaagggaca gccccgggaa cccaagtgt ataccctgcc accgagccag 1080
 gaagaaatga ctaagaacca agtctcattg acttgccctt tgaagggtt ctaccatcg 1140
 gatatcgccg tggaaatggga gtccaacggc cagccggaaa acaactaaa gaccaccct 1200
 ccggtgctgg actcagacgg atccttcttc ctctactcgc ggctgaccgt ggataagagc 1260
 agatggcagg agggaaatgt gttcagctgt tctgtgatgc atgaagccct gcacaaccac 1320
 tacactcaga agtccctgtc cctctccctg gga 1353

<210> 136

<211> 1353

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 136

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgccctc cgtgaagggtg 60
 tcctgcaagg cctctggctt caccctgacc aactacggca tgaactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacagg gcctggaatg gatgggctgg atcaacaccg acaccggcga gcctacctac 180
 gccgacgact tcaagggcag attcgtgttc tccctggaca cctccgtgtc caccgcctac 240
 ctgcagatct ccagcctgaa ggccgaggat accgccgtgt actactgcgc ccggaacccc 300
 ccttactact acggcaccaa caacgccgag gccatggact attggggcca gggcaccacc 360
 gtgaccgtgt cctctgcttc taccaagggg ccagcgtgt tccccctggc cccctgctcc 420
 agaagcacca gcgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgag 480
 cccgtgaccg tgcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
 gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
 ctgggcacca agacctacac ctgtaacgtg gaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
 aagagggtgg agagcaagta cggcccaccc tgccccccct gccagcccc cgagttcctg 720
 ggcggaccca gcgtgttcct gttccccccc aagcccaagg acaccctgat gatcagcaga 780
 acccccgagg tgacctgtgt ggtggtggac gtgtcccagg aggaccccga ggtccagttc 840
 10 aactggtacg tggacggcgt ggagggtgcac aacgccaaga ccaagcccag agaggagcag 900

tttaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac	960
ggcaaagagt acaagtgtaa ggtctccaac aagggcctgc caagcagcat cgaaaagacc	1020
atcagcaagg ccaagggcca gcctagagag ccccaggtct acaccctgcc acccagccaa	1080
gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctgg tgaagggtt ctaccaagc	1140
gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc	1200
ccagtgtctg acagcgacgg cagcttcttc ctgtacagca ggctgaccgt ggacaagtcc	1260
agatggcagg agggcaacgt ctttagctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac	1320
tacaccaga agagcctgag cctgtccctg ggc	1353

<210> 137

<211> 321

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 137

gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact	60
atcacctgta gctctagtca ggatatctct aactacctga actggtatca gcagaagccc	120
ggtaaagccc ctaagctgct gatctactac actagcacc tgcacctggg aatccccct	180
aggttttagcg gtacgggcta cggcaccgac ttcacctga ctattaacaa tatcgagtca	240
gaggacgccg cctactactt ctgtcagcag tactataacc tgccctggac cttcgggtcaa	300
ggcactaagg tcgagattaa g	321

<210> 138

<211> 642

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 138

gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact	60
atcacctgta gctctagtca ggatatctct aactacctga actggtatca gcagaagccc	120
ggtaaagccc ctaagctgct gatctactac actagcacc tgcacctggg aatccccct	180
aggttttagcg gtacgggcta cggcaccgac ttcacctga ctattaacaa tatcgagtca	240
gaggacgccg cctactactt ctgtcagcag tactataacc tgccctggac cttcgggtcaa	300

ggcactaagg tgcagattaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360
 agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420
 ccccgaggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
 gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 139

<211> 642

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 139

gacatccaga tgaccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60
 atcacctgtt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg catccccct 180
 agattctccg gctctggcta cggcaccgac ttcacctga ccatcaacaa catcgagtcc 240
 gaggacgccg cctactactt ctgccagcag tactacaacc tgccctggac cttcggccag 300
 ggcaccaagg tggaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccca 360
 agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
 cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
 gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
 10 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 140

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 140

aactatggaa tgaac 15

20 <210> 141

<211> 51

<212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 5 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 141
 tggataaaca ccgacactgg agagccaaca tatgctgatg acttcaaggg a 51
 <210> 142
 <211> 48
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 15 <400> 142
 aacccccctt attactacgg tactaataac gcggaggcta tggactac 48
 <210> 143
 <211> 21
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 143
 25 ggatttacc tcacaaacta t 21
 <210> 144
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 30 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 144
 aacaccgaca ctggagag 18
 35 <210> 145
 <211> 33
 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

5 <400> 145
 agtcaagtc aggacatcag caattattta aac 33
 <210> 146
 <211> 21
 <212> ADN

10 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 146

15 tacacatcaa ccttacactt a 21
 <210> 147
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 147
 cagcagtatt ataaccttcc gtggacg 27

25 <210> 148
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>

30 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 148
 agtcaggaca tcagcaatta t 21
 <210> 149

35 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 149
 5 tacacatca 9
 <210> 150
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 150
 tattataacc ttccgtgg 18
 15 <210> 151
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 20 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 151
 aaccctccct attactacgg tactaataac gcggaggcta tggactac 48
 <210> 152
 25 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 30 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 152
 aactatggca tgaat 15
 <210> 153
 <211> 51
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 153
 tggatcaaca cgcacactgg ggagccaacg tatgccgatg acttcaaggg a 51

5 <210> 154
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>

10 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 154
 ggattcaccc tgactaacta t 21
 <210> 155

15 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>

<221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 155
 aacaccgaca ctggggag 18
 <210> 156
 <211> 33

25 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

30 <400> 156
 ttctctagtc aggacattag caactattta aat 33
 <210> 157
 <211> 21
 <212> ADN

35 <213> Secuencia Artificial
 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 157

tatacatcca cttgcacct g 21

<210> 158

5 <211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 158

caacagtatt ataattctccc ttggacg 27

<210> 159

<211> 21

15 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

20 <400> 159

agtcaggaca ttagcaacta t 21

<210> 160

<211> 9

<212> ADN

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 160

30 tatacatcc 9

<210> 161

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

35 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 161
tattataatc tcccttgg 18
<210> 162
<211> 15
5 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
10 <400> 162
aactacggca tgaac 15
<210> 163
<211> 51
<212> ADN
15 <213> Secuencia Artificial
<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
<400> 163
20 tggatcaaca ccgacaccgg cgagcctacc tacgccgacg acttcaaggg c 51
<210> 164
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
25 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
<400> 164
aacccccctt actactacgg caccaacaac gccgaggcca tggactat 48
30 <210> 165
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
35 <221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
<400> 165

ggcttcaccc tgaccaacta c 21
 <210> 166
 <211> 18
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 166
 10 aacaccgaca ccggcgag 18
 <210> 167
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 167
 tcctccagcc aggacatctc caactacctg aac 33
 20 <210> 168
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 25 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 168
 tacacctcca ccctgcacct g 21
 <210> 169
 30 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 35 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 169
 cagcagtact acaacctgcc ctggacc 27

<210> 170
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 170
 agccaggaca tctccaacta c 21
 10 <210> 171
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 15 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 171
 tacacctcc 9
 <210> 172
 20 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 25 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 172
 tactacaacc tgcctgg 18
 <210> 173
 <211> 15
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 35 <400> 173
 aattacggga tgaac 15
 <210> 174

<211> 51
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 5 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 174
 tggattaaca ccgacaccgg ggagcctacc tacgcggacg atttcaaggg a 51
 <210> 175
 10 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 15 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 175
 aaccgcgcct actactacgg aaccaacaac gccgaagcca tggactac 48
 <210> 176
 <211> 21
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 25 <400> 176
 ggattcaccc tcaccaatta c 21
 <210> 177
 <211> 18
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 177
 35 aacaccgaca ccggggag 18
 <210> 178
 <211> 33

<212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 5 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 178
 agctctagtc aggatatctc taactacctg aac 33
 <210> 179
 <211> 21
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 15 <400> 179
 tacactagca ccctgcacct g 21
 <210> 180
 <211> 27
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 180
 25 cagcagtact ataacctgcc ctggacc 27
 <210> 181
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 30 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 181
 agtcaggata tctctaacta c 21
 35 <210> 182
 <211> 9
 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

5 <400> 182
 tacactagc 9
 <210> 183
 <211> 18
 <212> ADN

10 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 183

15 tactataacc tgccctgg 18
 <210> 184
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 184
 aactacggga tgaac 15

25 <210> 185
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>

30 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 185
 tggattaaca ccgacaccgg cgagcctacc tacgccgacg actttaagg c 51
 <210> 186

35 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 186

5 aacccccct actactacgg cactaacaac gccgaggcta tggactac 48

<210> 187

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 187

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

Thr	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Val	Ser
			20					25

15 <210> 188

<211> 75

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 188

gaagtgcagc	tggtgcagtc	tggcgccgaa	gtgaagaaac	ccggcgctac	cgtgaagatc	60
tcctgcaagg	tgtcc					75

<210> 189

25 <211> 75

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 189

gaggtccagc	tggtacagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggctac	agtgaaaatc	60
tcctgcaagg	tttct					75

<210> 190
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 <400> 190

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

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser
			20					25

10 <210> 191
 <211> 75
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>

15 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 191

caagtgcagc	tggtgcagtc	gggagccgaa	gtgaagaagc	ctggagcctc	ggtgaaggtg	60
tcgtgcaagg	catcc					75

<210> 192

20 <211> 75
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente

25 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 192

caggtgcagc	tggtgcagtc	tggtgcagtc	gtgaagaaac	ctggcgccctc	cgtgaaggtg	60
tcctgcaagg	cctct					75

<210> 193
 <211> 75

30 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 193

caggttcagc tgggtgcagtc cggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

5 tcctgcaagg cttct 75

<210> 194

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 194

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

15 <210> 195

<211> 75

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 195

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttct 75

<210> 196

25 <211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 196

ES 2 770 684 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 197

<211> 75

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 197

caggtgcagc tgggtgcaatc tgggtctgag ttgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

10 tcctgcaagg cttct 75

<210> 198

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 198

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

20 <210> 199

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 199

tgggtccgcc aggcccagg tcaaggcctc gaggatgg gc 42

<210> 200

30 <211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 200
 tgggtgcgac aggccctgg acagggcctg gaatggatgg gc 42

5 <210> 201
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>

10 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 201
 tgggtgcgac aggccctgg acaaggcctt gaggatgg gt 42
 <210> 202

15 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 <400> 202
 Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly
 1 5 10
 <210> 203
 <211> 42

25 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

30 <400> 203
 tgggtcagac agggcgggg tcaacggctg gaggatcg ga 42
 <210> 204
 <211> 42
 <212> ADN

35 <213> Secuencia Artificial
 <220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 204
 tgggtgacgac aggccagggg ccagcggctg gaatggatcg gc 42

5 <210> 205
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>

10 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 205
 tgggtgacgac aggctcgtgg acaacgcctt gaggatag gt 42
 <210> 206

15 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 <400> 206
 Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly
 1 5 10
 <210> 207
 <211> 42

25 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

30 <400> 207
 tggatcaggc agtcccatc gagaggcctt gaggctgg gt 42
 <210> 208
 <211> 14
 <212> PRT

35 <213> Secuencia Artificial
 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 208

Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

5 <210> 209

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 209

tgggtgac agccactgg acaaggcct gagtgatgg gt 42

<210> 210

15 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 210

Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

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

<210> 211

<211> 96

25 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

30 <400> 211

agatttgct tctccttgga cacctctgtc agcacggcat atctgcagat ctgcagccta 60

aaggctgagg aactgccgt gtattactgt gcaaga 96

<210> 212

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 212

Arg	Phe	Val	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Val	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln
1				5				10						15	

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

<210> 213

<211> 96

10 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

15 <400> 213

cgggttcgtgt	tctccctcga	cacctccgtg	tccaccgcct	acctccaaat	ctcctcactg	60
aaagcggagg	acaccgccgt	gtactattgc	gcgagg			96

<210> 214

<211> 96

<212> ADN

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 214

agattcgtgt	ttagcctgga	cactagtgtg	tctaccgcct	acctgcagat	ctctagcctg	60
aaggccgagg	acaccgccgt	ctactactgc	gctaga			96

<210> 215

<211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 215
agattcgtgt tctccctgga cacctccgtg tccaccgcct acctgcagat ctccagcctg 60
aaggccgagg ataccgccgt gtactactgc gcccg 96
<210> 216
<211> 96
5 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
10 <400> 216
agatttgtct tctccttgga cacctctgtc agcacggcat atctgcagat cagcagccta 60
aaggctgagg aactgcccgt gtattactgt gcaaga 96
<210> 217
<211> 32
<212> PRT
15 <213> Secuencia Artificial
<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
<400> 217
Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
20 1 5 10 15
Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30
<210> 218
<211> 96
<212> ADN
25 <213> Secuencia Artificial
<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
<400> 218
agagtaccca tctcagccga caagtccatc agcaccgcct acctgcagtg gagcagcctg 60
30 aaggcctcgg acaccgcat gtattactgt gcaaga 96
<210> 219
<211> 32
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

5 <400> 219

Arg	Phe	Val	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Val	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	

Ile	Ser	Thr	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg
			20					25					30		

<210> 220

<211> 96

<212> ADN

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 220

cggttt	gtgtct	tctcct	tggga	cacctct	gtgc	agcacgg	cat	atctgc	cagat	cagcacg	cta	60
aaggct	gagg	acactg	ctac	atattt	ctgt	gcaaga						96

<210> 221

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 221

Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser
1				5					10	

25 <210> 222

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 222

tggggc	cagg	gcaccact	gt	gactgt	gtcc	agc	33

<210> 223
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 223
 tggggtaag gcactaccgt gaccgtgtct agc 33
 10 <210> 224
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 15 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 224
 tggggccagg gcaccaccgt gaccgtgtcc tct 33
 <210> 225
 20 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 25 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 225
 tggggccagg gcaccaccgt gaccgtgtcc tcc 33
 <210> 226
 <211> 23
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 35 <400> 226

ES 2 770 684 T3

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 227

<211> 69

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 227

gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

10 atcacctgt 69

<210> 228

<211> 69

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 228

gacatccaga tgaccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgt 69

20 <210> 229

<211> 69

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 229

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgc 69

<210> 230

30 <211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

5 <400> 230

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 231

<211> 69

<212> ADN

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 231

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgcccgta cccttgaca gccggcctcc 60

15 atctcctgc 69

<210> 232

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 232

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

25 <210> 233

<211> 69

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 233
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgc 69
<210> 234
<211> 23
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial
<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"
10 <400> 234
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20
<210> 235
<211> 69
<212> ADN
15 <213> Secuencia Artificial
<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
<400> 235
gatattgtga tgaccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
20 atctcctgc 69
<210> 236
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
25 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"
<400> 236
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> 237
 <211> 69
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 237
 gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60
 10 atcacctgc 69
 <210> 238
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 <400> 238
 Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20
 20 <210> 239
 <211> 69
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 25 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 239
 gccatccagt tgaccacgac tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgc 69
 <210> 240
 30 <211> 15
 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

5 <400> 240

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 241

<211> 45

<212> ADN

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 241

15 tggatcagc agaagcccg taaagccct aagctgctga tctac 45

<210> 242

<211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 242

tggatcagc agaagcccg caaggccccc aagctgctga tctac 45

25 <210> 243

<211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 243

tggatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctat 45

<210> 244

35 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

5 <400> 244

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 245
 <211> 45
 <212> ADN

10 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 245

15 tggtagcagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctat 45

<210> 246
 <211> 15
 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 246

Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5					10					15

25 <210> 247
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>

30 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 247

tggtagctgc agaagccagg gcagctctcca cagctcctga tctat 45

<210> 248

35 <211> 15
 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

5 <400> 248

Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5				10						15

<210> 249

<211> 45

<212> ADN

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 249

15 tggatatctgc agaagcccg tcaatcacct cagctgctga tctac 45

<210> 250

<211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 250

tggatatctgc agaagcccg ccagtcacct cagctgctga tctac 45

25 <210> 251

<211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 251

tggtagctgc agaagccagg gcagctcca cagctcctga tctat 45

<210> 252

35 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

5 <400> 252

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> 253

<211> 96

<212> ADN

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 253

ggcggtgccct	ccagattttc	cggctctggc	tctggcaccg	actttacctt	caccatcagc	60
tccctggaag	ccgaggacgc	cgccacctac	tactgc			96

<210> 254

<211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 254

ggggtccct	cgaggttcag	tggcagtgga	tctgggacag	atttcacctt	taccatcagt	60
agcctggaag	ctgaagatgc	tgcaacatat	tactgt			96

25 <210> 255

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 255

ES 2 770 684 T3

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> 256

<211> 96

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 256

ggaatccccc ctaggttttag cggtagcggc tacggcaccg acttcaccct gactattaac 60

10 aatatcgagt cagaggacgc cgcctactac ttctgt 96

<210> 257

<211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 257

ggcatccccc ctagattctc cggctctggc tacggcaccg acttcaccct gaccatcaac 60

aacatcgagt ccgaggacgc cgcctactac ttctgc 96

20 <210> 258

<211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 258

gggatcccac ctcgattcag tggcagcggg tatggaacag attttaccct cacaattaat 60

aacatagaat ctgaggatgc tgcattattac ttctgt 96

<210> 259

30 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

5 <400> 259

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 260

<211> 96

<212> ADN

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 260

gggatcccg acaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcactct caccatcagc 60

15 agactggagc ctgaagattt tgcagtgtat tactgt 96

<210> 261

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 261

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

25 <210> 262

<211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 262
 ggcgtgccct ctaggttttag cggtagcggg agtggcaccg agttcaccct gactatctct 60
 agcctgcagc ccgacgactt cgctacctac tactgt 96
 <210> 263
 <211> 96
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 10 <400> 263
 ggcgtgccct ccagattttc cggctctggc tctggcaccg agtttaccct gaccatcagc 60
 tccctgcagc ccgacgactt cgccacctac tactgc 96
 <210> 264
 <211> 96
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"
 <400> 264
 ggggtcccat caaggttcag cggcagtggg tctgggacag aattcactct caccatcagc 60
 20 agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat tactgt 96
 <210> 265
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 25 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 265
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30
 30 <210> 266
 <211> 96

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 266

ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagattt tgcaacttat tactgt 96

<210> 267

<211> 32

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

15 <400> 267

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> 268

<211> 96

<212> ADN

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 268

ggggtcccat caaggttcag tggaagtgga tctgggacag attttacttt caccatcagc 60

25 agcctgcagc ctgaagatat tgcaacatat tactgt 96

<210> 269

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 269

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 270

<211> 96

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

10 <400> 270

gggatcccag acaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcactct caccatcagc 60

agactggagc ctgaagattt tgcagtgtat tactgt 96

<210> 271

<211> 10

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 271

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
20 1 5 10

<210> 272

<211> 30

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 272

ttcgtcaag gcactaaggt cgagattaag 30

30 <210> 273

<211> 30

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 273

5 ttcggccagg gcaccaaggt ggaaatcaag 30

<210> 274

<211> 30

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 274

ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa 30

15 <210> 275

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 275

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
20	50					55				60					

ES 2 770 684 T3

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 276

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 770 684 T3

<400> 276

```

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1           5           10           15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35           40           45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50           55           60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65           70           75           80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85           90           95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100           105

```

<210> 277

<211> 326

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 277

```

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

```

ES 2 770 684 T3

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly

325

<210> 278

<211> 330

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 770 684 T3

<400> 278

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 770 684 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 279

<211> 330

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 279

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 770 684 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 280

<211> 330

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 280

ES 2 770 684 T3

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

ES 2 770 684 T3

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

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

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

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

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

<210> 281

<211> 330

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 281

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 770 684 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 282

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 282

10 Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser

<210> 283

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 283

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

Asp	Ala	Arg	Cys
			20

<210> 284

<211> 19

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

15 <400> 284

Met	Ala	Trp	Val	Trp	Thr	Leu	Pro	Phe	Leu	Met	Ala	Ala	Ala	Gln	Ser
1				5					10					15	

Val	Gln	Ala

<210> 285

<211> 20

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 285

Met	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Val	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Thr
1				5					10					15	

Gly	Thr	Arg	Cys
			20

25 <210> 286

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 286

Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr Gly Met Asn
1 5 10

5 <210> 287

<211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético"

<400> 287

ggcttcaccc tgactaacta c 21

<210> 288

15 <211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético"

<400> 288

gctgacagac taacagactg ttcc 24

<210> 289

<211> 18

25 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético"

30 <400> 289

caaatgtggt atggctga 18

<210> 290

<211> 95

<212> PRT

35 <213> Mus musculus

<400> 290

ES 2 770 684 T3

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65 70 75 80

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

<210> 291

<211> 98

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 291

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

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

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

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

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

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

Ala Arg

<210> 292

10 <211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

ES 2 770 684 T3

<400> 292

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

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

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

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

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

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

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

<210> 293

<211> 5

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

10 <400> 293

Cys Asn Gly Arg Cys
1 5

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de anticuerpo humanizado capaz de unirse al Gen-3 de Activación de Linfocitos humanos (LAG-3) con una constante de disociación (K_D) de menos de 0.2 nM según lo determinado por un método Biacore, que comprende:

- 5 (a) una región variable de 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 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: 15;
- 10 (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: 12;
- 15 (c) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 286, 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: 15; o
- 20 (d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la SEQ ID NO: 286; 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: 12;
- 25 en donde la VH comprende cuatro regiones marco (FW): una VHFW1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 187, 190, 194 o 196, una VHFW2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 198, 202, 206 o 208, una VHFW3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 210, 212, 217 o 219, y una VHFW4 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 221; y
- la VL comprende cuatro regiones marco (FW): una VLFW1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 226, 230, 232, 234, 236 o 238, una VLFW2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 240, 244, 246 o 248, una VLFW3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 252, 255, 259, 261, 265, 267 o 269, y una VLFW4 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 271.

30 2. La molécula de anticuerpo humanizado de la reivindicación 1, en donde dicha molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo monoespecífica o una molécula de anticuerpo biespecífica.

3. La molécula de anticuerpo humanizado de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende:

35 un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 104, o SEQ ID NO: 108; y/o

un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 92 o SEQ ID NO: 96.

4. La molécula de anticuerpo humanizado de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende:

40 una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 122, o SEQ ID NO: 134; y/o

45 una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 94, o SEQ ID NO: 98.

5. La molécula de anticuerpo humanizado de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende:

(a) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 o SEQ ID NO: 100; y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32;

50 (b) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 o SEQ ID NO: 100; y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36;

- [illegible]

- [illegible]

- (x) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 134 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38.
7. La molécula de anticuerpo humanizado de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que es un anticuerpo monoclonal, un Fab, F(ab')₂, un Fv o un fragmento de Fv de cadena sencilla (scFv); o comprende
- 5 una región constante de cadena pesada seleccionada de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, y/o
- una región constante de cadena ligera seleccionada de las regiones constantes de cadena ligera de kappa o lambda.
8. La molécula de anticuerpo humanizado de la reivindicación 7, que comprende:
- (a) una región constante de cadena pesada de IgG4 humana con una mutación en la posición 108 de la SEQ ID NO: 275 o 277 y una región constante de cadena ligera kappa;
- 10 (b) una región constante de cadena pesada de IgG4 humana con una mutación de Serina a Prolina en la posición 108 de la SEQ ID NO: 275 o 277 y una región constante de cadena ligera kappa;
- (c) una región constante de cadena pesada de IgG1 humana con una mutación de Asparagina a Alanina en la posición 180 de la SEQ ID NO: 279 y una región constante de cadena ligera kappa;
- 15 (d) una región constante de la cadena pesada de IgG1 humana con una mutación de Aspartato a Alanina en la posición 148, y una mutación de prolina a Alanina en la posición 212 de la SEQ ID NO: 280 y una región constante de cadena ligera kappa; o
- (e) una región constante de cadena pesada de IgG1 humana con una mutación de Leucina a Alanina en la posición 117 y una mutación de Leucina a Alanina en la posición 118 de la SEQ ID NO: 281 y una región constante de cadena ligera kappa.
- 20 9. La molécula de anticuerpo humanizado de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que:
- (a) se une a un dominio extracelular similar a Ig de LAG-3;
- (b) es capaz de reducir la unión de LAG-3 a una molécula de clase II de histocompatibilidad mayor (MHC), o una célula que expresa una molécula de clase II de MHC; o
- (c) es capaz de potenciar una respuesta de células T específica de antígeno.
- 25 10. La molécula de anticuerpo humanizado de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde dicha molécula de anticuerpo tiene una primera especificidad de unión para LAG-3 y una segunda especificidad de unión para PD-1, TIM-3, CEACAM opcionalmente CEACAM-1 y/o CEACAM -5, PD-L1 o PD-L2; y/o
- en donde dicha molécula de anticuerpo comprende un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo, opcionalmente un medio anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un medio anticuerpo.
- 30 11. Una composición farmacéutica que comprende la molécula de anticuerpo humanizado de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo, excipiente o estabilizador farmacéuticamente aceptable.
12. Un ácido nucleico que codifica la región variable de la cadena pesada y ligera del anticuerpo de la molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
13. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 12.
- 35 14. Una célula huésped que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 12.
15. Un método para producir una molécula de anticuerpo o fragmento de la misma, que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 14 bajo condiciones adecuadas para la expresión génica.
16. Un método para detectar LAG-3 en una muestra biológica, que comprende (i) poner en contacto la muestra o el sujeto (y opcionalmente, una muestra o sujeto de referencia) con una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 bajo condiciones que permitan la interacción de la molécula de anticuerpo y el polipéptido a presentarse, y (ii) detectar la formación de un complejo entre la molécula de anticuerpo y la muestra o el sujeto (y opcionalmente, la muestra o sujeto de referencia).
- 40 17. Una molécula de anticuerpo humanizado de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una composición farmacéutica de la reivindicación 11, para uso en un método para estimular una respuesta inmune, o tratar un cáncer o una enfermedad infecciosa en un sujeto.
- 45 18. La molécula de anticuerpo humanizado, o composición farmacéutica, para uso de la reivindicación 17, en donde el sujeto tiene, o se identifica que tiene, uno o más de:

- (a) un cáncer que expresa PD-L1;
- (b) un cáncer que es positivo para uno, dos o todos los PD-L1, CD8 o IFN- γ ;
- (c) un cáncer que es triple positivo para PD-L1, CD8 e IFN- γ ; o
- (d) un cáncer que es positivo para Linfocitos Infiltrantes de Tumores (TIL).

- 5 19. La molécula de anticuerpo humanizado, o composición farmacéutica, para uso de la reivindicación 17, en donde la molécula de anticuerpo se administra por inyección a una dosis de 1 a 30 mg/kg, o, de 1 a 5 mg/kg, opcionalmente, en donde la molécula de anticuerpo se administra una vez por semana a una vez cada 2, 3 o 4 semanas o en una dosis de 10 a 20 mg/kg cada dos semanas.

Cadena ligera (κ murina)

FWL1

CDRL1

FWL2

CDRL2

FWL3

DIQMTQTSS

LSASLGDRVT

ISCSS

SODIS

NYLNWYQQKP

DGTVKVLIYY

TSTLHLGVPS

RFSGSGSGTD

YSLTISNLEL

EDIATYYCQQ

YYNL

PWTFFG

GTKLEIK

CDRL3

FWL4

Cadena pesada (IgG1 murina)

FWH1

CDRH1

FWH2

CDRH2

QIQLVQSGPE

LKKPGETVKI

SCKAS

GF^TLT

NYGMNWVRQT

PGKGLKWMGW

INTDTGEPTY

ADDFKGRFAF

FWH3

CDRH3

FWH4

SLETSASTAS

LQINNLNKAD

TATYFCARNP

PYYYGTNNAE

AMDYWGQGT

VTVSS

FIGURA 1

Cadena ligera	
GL	DIQMTQTSS LSASLGDRVT ISCSASQGIS <u>N</u> YLNWYQKP DGTVKLLIY <u>Y</u> <u>TSS</u> LHSGVPS
Mu mAb	-----S--D--V-----T--L----
GL	RFSGSGGTD YSLTISNLEP EDIATYYCQQ <u>Y</u> SKLP
Mu mAb	-----L-----YN--WTFGG GTKLEIK
Cadena pesada	
GL	QIQLVQSGPE LKKPGETVKI SCKASGYTFT <u>N</u> YGMNWVKQA PGKGLKWMGW I <u>N</u> TYTGEPTY
Mu mAb	-----F-L-----R-T-----D-----
GL	<u>ADDFKGRFAF</u> SLETSASTAY LQINNLIKNEP TATYFCAR
Mu mAb	-----S-----A-----NP <u>P</u> YYYGTNNAE <u>A</u> MDYWGQGT
GL	
Mu mAb	VTVSS

FIGURA 2

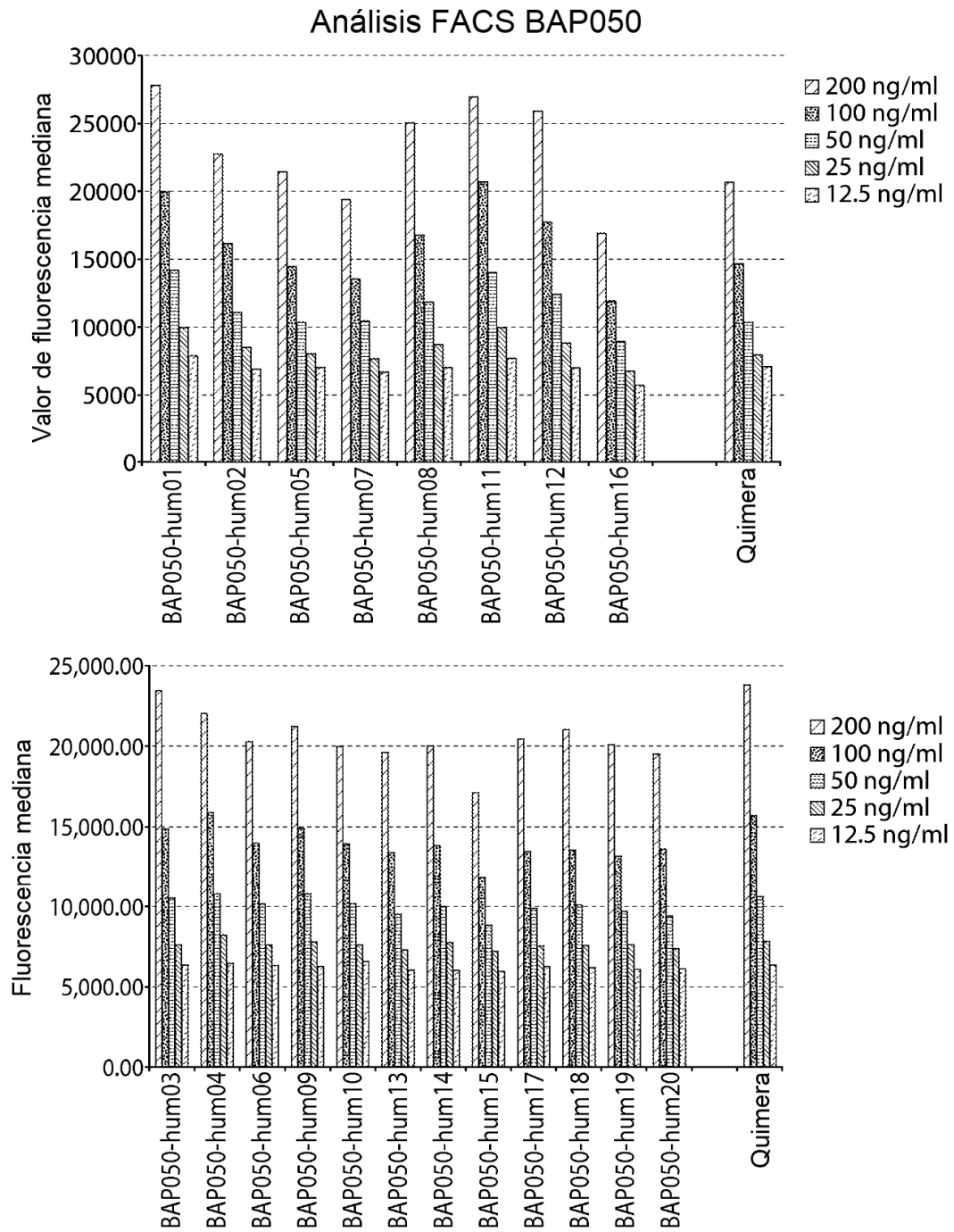


FIGURA 3

Clon No.	$\mu\text{g/mL}$	Secuencia					
		HC			LC		
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3
quimera	31.7	6 unicos HC			12 unicos LC		
1	35.4	a	a	a	a	a	a
2	25.2	a	a	a	a	a	b
3	3.2	a	a	a	b	b	a
4	26	a	a	a	a	c	c
5	16.9	a	a	a	c	a	a
6	9.1	a	a	a	d	b	d
7	35.8	a	a	a	a	d	d
8	24.7	a	a	a	e	b	e
9	19.9	b	b	a	a	a	b
10	7.7	b	b	a	b	b	a
11	34.9	b	b	a	a	d	d
12	17.9	b	b	a	e	b	e
13	24.9	b	a	a	a	a	b
14	7.5	a	c	a	b	b	a
15	21.9	a	c	a	e	b	e
16	17.7	c	d	b	e	b	e
17	21.2	d	a	c	a	a	f
18	8.1	a	a	a	f	b	e
19	7.5	a	a	a	e	b	a
20	3.2	b	b	a	d	b	g

FIGURA 4

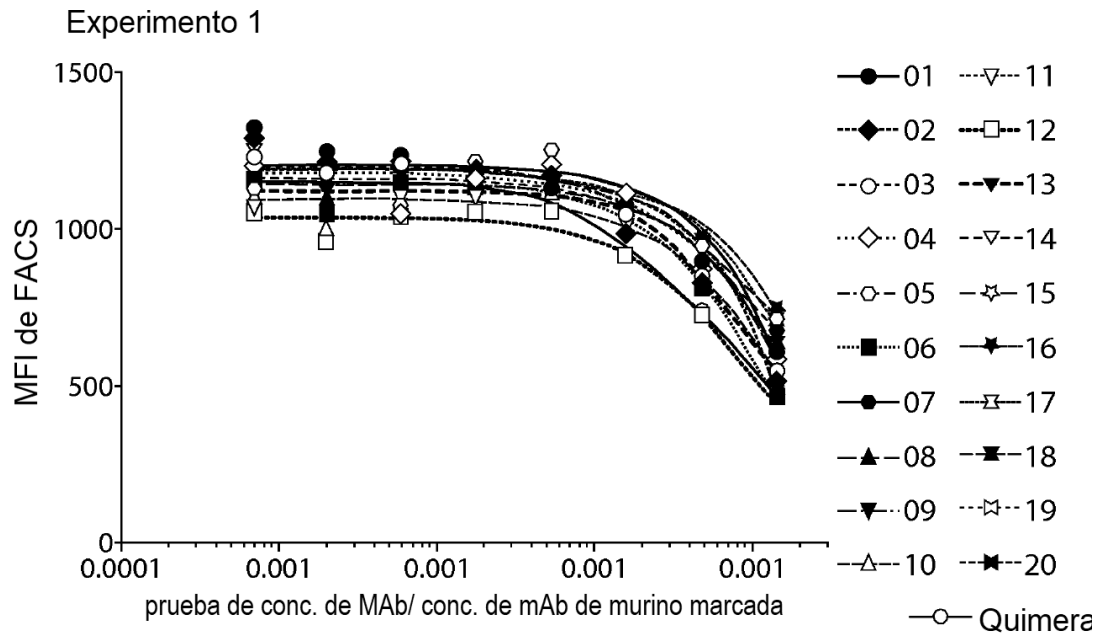


FIGURA 5A

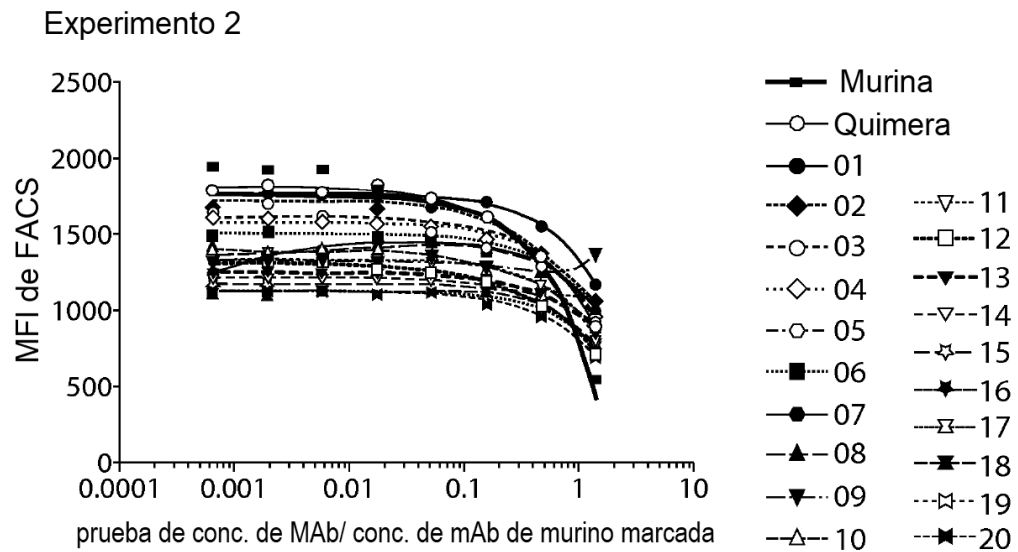


FIGURA 5B

Clon No.	Conc. $\mu\text{g/mL}$	Secuencia						Clasificación		Estructura
		HC			LC			Datos de unión	Datos de Compet.	
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3			
		6 unicos HC			12 unicos LC				*	
1	35.4	a	a	a	a	a	a	1	2	D
2	25.2	a	a	a	a	a	b	5	1	B
3	3.2	a	a	a	b	b	a	7	1	E
4	26	a	a	a	a	c	c	8	2	E
5	16.9	a	a	a	c	a	a	6		E
6	9.1	a	a	a	d	b	d	9	1	E
7	35.8	a	a	a	a	d	d	8		C
8	24.7	a	a	a	e	b	e	4		E
9	19.9	b	b	a	a	a	b	8	2	B
10	7.7	b	b	a	b	b	a	9	2	E
11	34.9	b	b	a	a	d	d	2	2	C
12	17.9	b	b	a	e	b	e	3	2	E
13	24.9	b	a	a	a	a	b	9	3	A
14	7.5	a	c	a	b	b	a	9		F
15	21.9	a	c	a	e	b	e	20	20	F
16	17.7	c	d	b	e	b	e	20	20	D
17	21.2	d	a	c	a	a	f	9		E
18	8.1	a	a	a	f	b	e	8		C
19	7.5	a	a	a	e	b	a	9		D
20	3.2	b	b	a	d	b	g	9	3	C

* casillas vacías significa peor que 3.

FIGURA 6

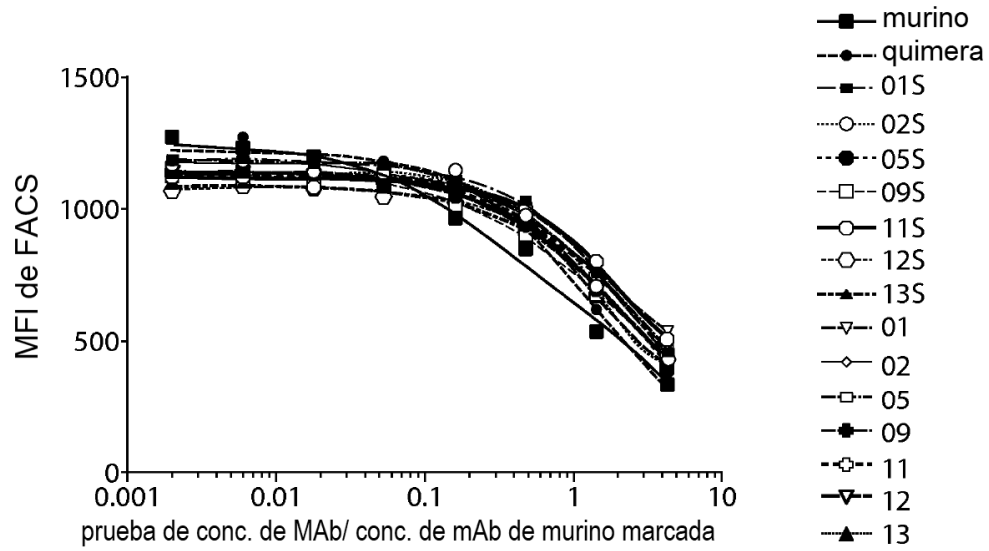


FIGURA 7

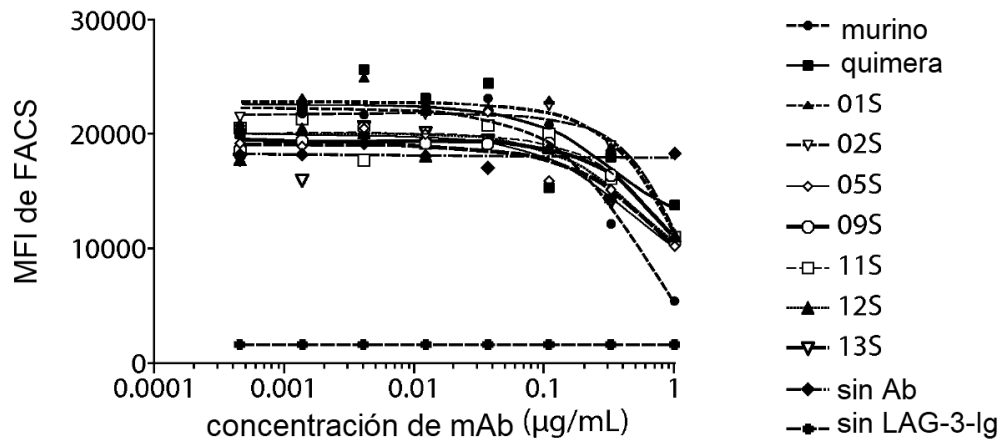


FIGURA 8

[illegible]

FIGURA 9A

	10	20	30	40	50	60
BAP050-chi-HC	QIQLVQSGPELKKPGETVKISKASGFTLTNYGMNWRQTPGKGLKWMGWINTDTGEPTY					
BAP050-hum01-HC	EV.....A.V....A.....V.....A.Q..E.....					
BAP050-hum02-HC	EV.....A.V....A.....V.....A.Q..E.....					
BAP050-hum03-HC	EV.....A.V....A.....V.....A.Q..E.....					
BAP050-hum04-HC	EV.....A.V....A.....V.....A.Q..E.....					
BAP050-hum05-HC	EV.....A.V....A.....V.....A.Q..E.....					
BAP050-hum06-HC	EV.....A.V....A.....V.....A.Q..E.....					
BAP050-hum07-HC	EV.....A.V....A.....V.....A.Q..E.....					
BAP050-hum08-HC	EV.....A.V....A.....V.....A.Q..E.....					
BAP050-hum18-HC	EV.....A.V....A.....V.....A.Q..E.....					
BAP050-hum19-HC	EV.....A.V....A.....V.....A.Q..E.....					
BAP050-hum09-HC	.V.....A.V....AS..V.....AR.QR.E.I.....					
BAP050-hum10-HC	.V.....A.V....AS..V.....AR.QR.E.I.....					
BAP050-hum11-HC	.V.....A.V....AS..V.....AR.QR.E.I.....					
BAP050-hum12-HC	.V.....A.V....AS..V.....AR.QR.E.I.....					
BAP050-hum20-HC	.V.....A.V....AS..V.....AR.QR.E.I.....					
BAP050-hum13-HC	.V.....A.V....AS..V.....A.Q..E.....					
BAP050-hum14-HC	EV.....A.V....A.....V.....I..S.SR..E.L.....					
BAP050-hum15-HC	EV.....A.V....A.....V.....I..S.SR..E.L.....					
BAP050-hum16-HC	EV.....A.V....SLR...G.....AT.Q..E.....					
BAP050-hum17-HC	.V.....S.....AS..V.....A.Q..E.....					
	70	80	90	100	110	120
BAP050-chi-HC	ADDFKGRFAFSLETSASTASLQINNKNADTATYFCARNPPYYYGTTNNAEAMDYWGQGTIVTVSS					
BAP050-hum01-HC	V...D..V...Y...CS..AE...V.Y.....					
BAP050-hum02-HC	V...D..V...Y...CS..AE...V.Y.....					
BAP050-hum03-HC	V...D..V...Y...CS..AE...V.Y.....					
BAP050-hum04-HC	V...D..V...Y...CS..AE...V.Y.....					
BAP050-hum05-HC	V...D..V...Y...CS..AE...V.Y.....					
BAP050-hum06-HC	V...D..V...Y...CS..AE...V.Y.....					
BAP050-hum07-HC	V...D..V...Y...CS..AE...V.Y.....					
BAP050-hum08-HC	V...D..V...Y...CS..AE...V.Y.....					
BAP050-hum18-HC	V...D..V...Y...CS..AE...V.Y.....					
BAP050-hum19-HC	V...D..V...Y...CS..AE...V.Y.....					
BAP050-hum09-HC	V...D..V...Y...CS..AE...V.Y.....					
BAP050-hum10-HC	V...D..V...Y...CS..AE...V.Y.....					
BAP050-hum11-HC	V...D..V...Y...CS..AE...V.Y.....					
BAP050-hum12-HC	V...D..V...Y...CS..AE...V.Y.....					
BAP050-hum20-HC	V...D..V...Y...CS..AE...V.Y.....					
BAP050-hum13-HC	V...D..V...Y...CS..AE...V.Y.....					
BAP050-hum14-HC	V...D..V...Y...CS..AE...V.Y.....					
BAP050-hum15-HC	V...D..V...Y...CS..AE...V.Y.....					
BAP050-hum16-HC	VTI.ADK.I...Y..WSS..AS...M.Y.....					
BAP050-hum17-HC	V...D..V...Y...ST..AE.....					

FIGURA 9B

ES 2 770 684 T3

	10	20	30	40	50	60
						
BAP050-chi-LC	DIQMTQTSSLSASLGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGDGTVKVLIYYTSTLHLGVPS					
BAP050-hum01-LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPS					
BAP050-hum02-LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPP					
BAP050-hum13-LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPP					
BAP050-hum09-LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPP					
BAP050-hum03-LC	EIVLTQSPATLPVSLGQTASISCSQQDISNYLNWYQQKPGQAPRLIYYTSTLHLGVPS					
BAP050-hum10-LC	EIVLTQSPATLPVSLGQTASISCSQQDISNYLNWYQQKPGQAPRLIYYTSTLHLGVPS					
BAP050-hum14-LC	EIVLTQSPATLPVSLGQTASISCSQQDISNYLNWYQQKPGQAPRLIYYTSTLHLGVPS					
BAP050-hum04-LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGIPD					
BAP050-hum05-LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPS					
BAP050-hum06-LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSQQDISNYLNWYQQKPGQAPRLIYYTSTLHLGVPS					
BAP050-hum07-LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPS					
BAP050-hum11-LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPS					
BAP050-hum08-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLIYYTSTLHLGVPS					
BAP050-hum12-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLIYYTSTLHLGVPS					
BAP050-hum15-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLIYYTSTLHLGVPS					
BAP050-hum16-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLIYYTSTLHLGVPS					
BAP050-hum17-LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPS					
BAP050-hum18-LC	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLIYYTSTLHLGVPS					
BAP050-hum19-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLIYYTSTLHLGVPS					
BAP050-hum20-LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSQQDISNYLNWYQQKPGQAPRLIYYTSTLHLGIPD					

	70	80	90	100
				
BAP050-chi-LC	RFSGSGSGTDYSLTISNLEIEDIATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			
BAP050-hum01-LC	RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			
BAP050-hum02-LC	RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			
BAP050-hum13-LC	RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			
BAP050-hum09-LC	RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			
BAP050-hum03-LC	RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			
BAP050-hum10-LC	RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			
BAP050-hum14-LC	RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			
BAP050-hum04-LC	RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			
BAP050-hum05-LC	RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			
BAP050-hum06-LC	RFSGSGSGTEFTLTISLQPDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			
BAP050-hum07-LC	RFSGSGSGTEFTLTISLQPDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			
BAP050-hum11-LC	RFSGSGSGTEFTLTISLQPDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			
BAP050-hum08-LC	RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			
BAP050-hum12-LC	RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			
BAP050-hum15-LC	RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			
BAP050-hum16-LC	RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			
BAP050-hum17-LC	RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			
BAP050-hum18-LC	RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			
BAP050-hum19-LC	RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			
BAP050-hum20-LC	RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK			

FIGURA 10A

ES 2 770 684 T3

	10	20	30	40	50	60
BAP050-chi-LC	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCS	SSQDISNYLNWYQ	KPDGTVKVLIIYTSTLHLGVPS			
BAP050-hum01-LC	SP.....V.....T.....			GKAP.L.....		
BAP050-hum02-LC	SP.....V.....T.....			GKAP.L.....I.P		
BAP050-hum13-LC	SP.....V.....T.....			GKAP.L.....I.P		
BAP050-hum09-LC	SP.....V.....T.....			GKAP.L.....I.P		
BAP050-hum03-LC	E.VL..SPAT.PV...QTAS.....			GQAPRL.....		
BAP050-hum10-LC	E.VL..SPAT.PV...QTAS.....			GQAPRL.....		
BAP050-hum14-LC	E.VL..SPAT.PV...QTAS.....			GQAPRL.....		
BAP050-hum04-LC	SP.....V.....T.....			L...GQSPQL.....I.D		
BAP050-hum05-LC	E.VL..SPAT..L.P.E.A.L.....			GKAP.L.....		
BAP050-hum06-LC	..V....PL..PVTP.EPAS.....			GQAPRL.....		
BAP050-hum07-LC	SP.....V.....T.....			L...GQSPQL.....		
BAP050-hum11-LC	SP.....V.....T.....			L...GQSPQL.....		
BAP050-hum08-LC	E.VL..SPDFQ.VTPKEK...T.....			GQAPRL.....		
BAP050-hum12-LC	E.VL..SPDFQ.VTPKEK...T.....			GQAPRL.....		
BAP050-hum15-LC	E.VL..SPDFQ.VTPKEK...T.....			GQAPRL.....		
BAP050-hum16-LC	E.VL..SPDFQ.VTPKEK...T.....			GQAPRL.....		
BAP050-hum17-LC	SP.....V.....T.....			GKAP.L.....		
BAP050-hum18-LC	A..L.SP.....V.....T.....			GQAPRL.....		
BAP050-hum19-LC	E.VL..SPDFQ.VTPKEK...T.....			GQAPRL.....		
BAP050-hum20-LC	..V....PL..PVTP.EPAS.....			GQAPRL.....I.D		
	70	80	90	100		
BAP050-chi-LC	RFSGSGSGTDYSLTISNLELEDIATYYCQ	QYVNL	PWTFGQ	GTKVEIK		
BAP050-hum01-LC	FTF...S..A..A.....					
BAP050-hum02-LC	Y...FT...N.I.S..A.Y.F.....					
BAP050-hum13-LC	Y...FT...N.I.S..A.Y.F.....					
BAP050-hum09-LC	Y...FT...N.I.S..A.Y.F.....					
BAP050-hum03-LC	FTF...S..A..A.....					
BAP050-hum10-LC	FTF...S..A..A.....					
BAP050-hum14-LC	FTF...S..A..A.....					
BAP050-hum04-LC	FT...R..P..F.V.....					
BAP050-hum05-LC	FTF...S..A..A.....					
BAP050-hum06-LC	EFT...S.QPD.F.....					
BAP050-hum07-LC	EFT...S.QPD.F.....					
BAP050-hum11-LC	EFT...S.QPD.F.....					
BAP050-hum08-LC	FT...S.QP..F.....					
BAP050-hum12-LC	FT...S.QP..F.....					
BAP050-hum15-LC	FT...S.QP..F.....					
BAP050-hum16-LC	FT...S.QP..F.....					
BAP050-hum17-LC	FTF...S.QP..F.....					
BAP050-hum18-LC	FT...S.QP..F.....					
BAP050-hum19-LC	FTF...S..A..A.....					
BAP050-hum20-LC	FT...R..P..F.V.....					

FIGURA 10B

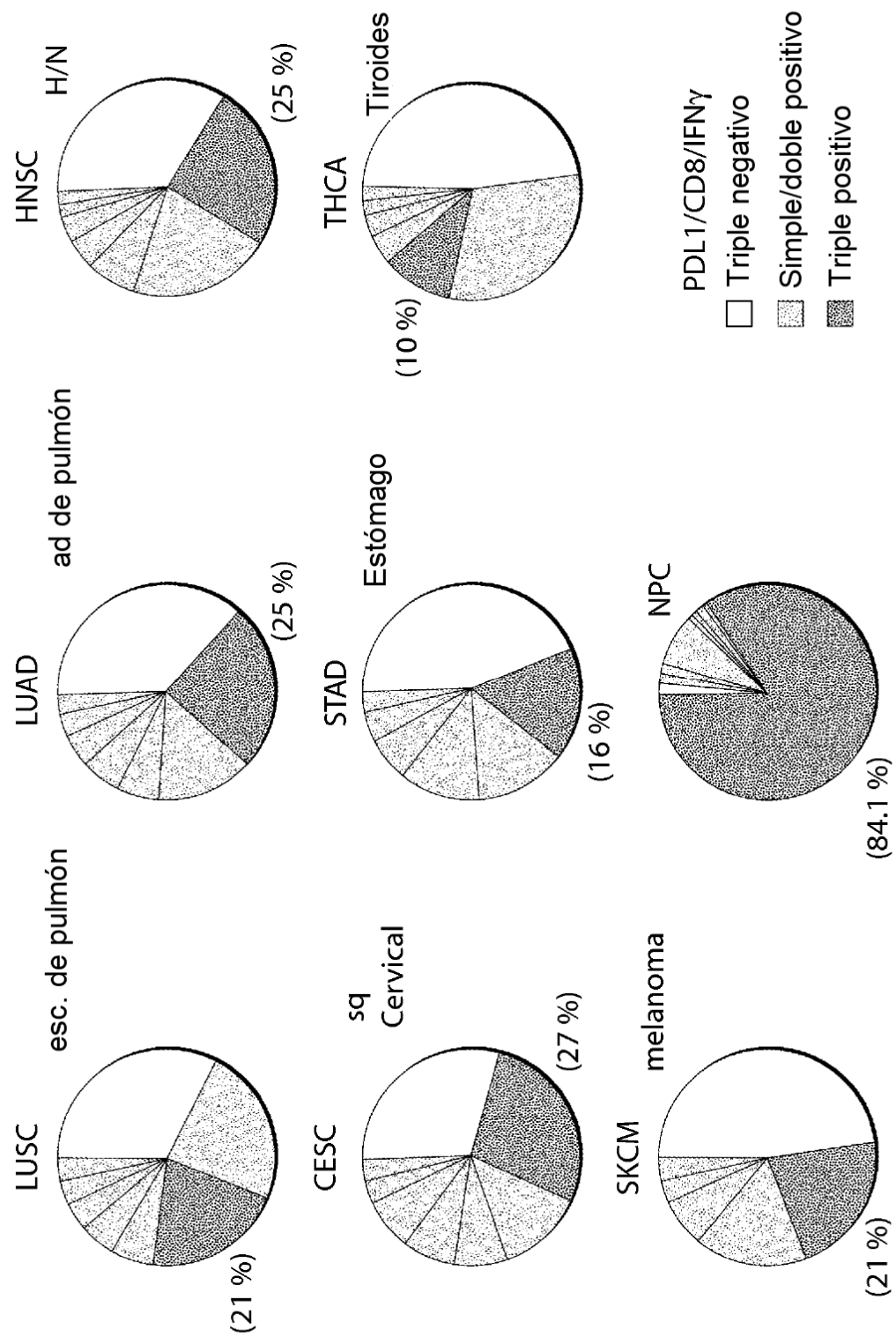


FIGURA 11

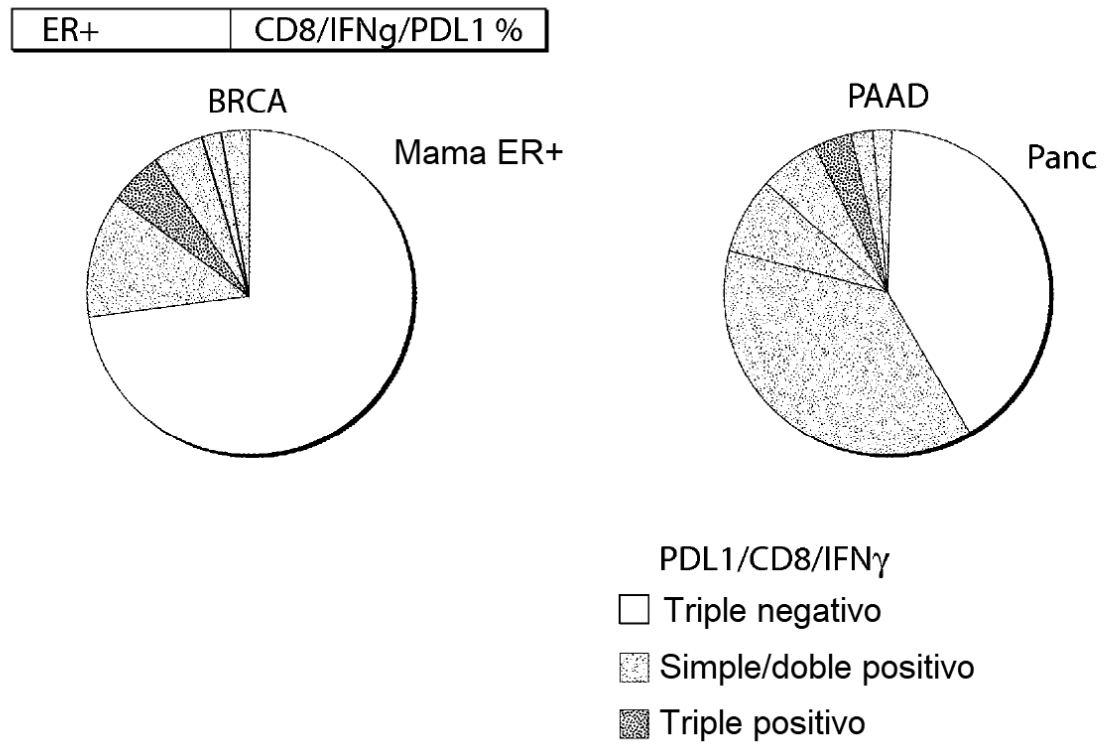


FIGURA 12

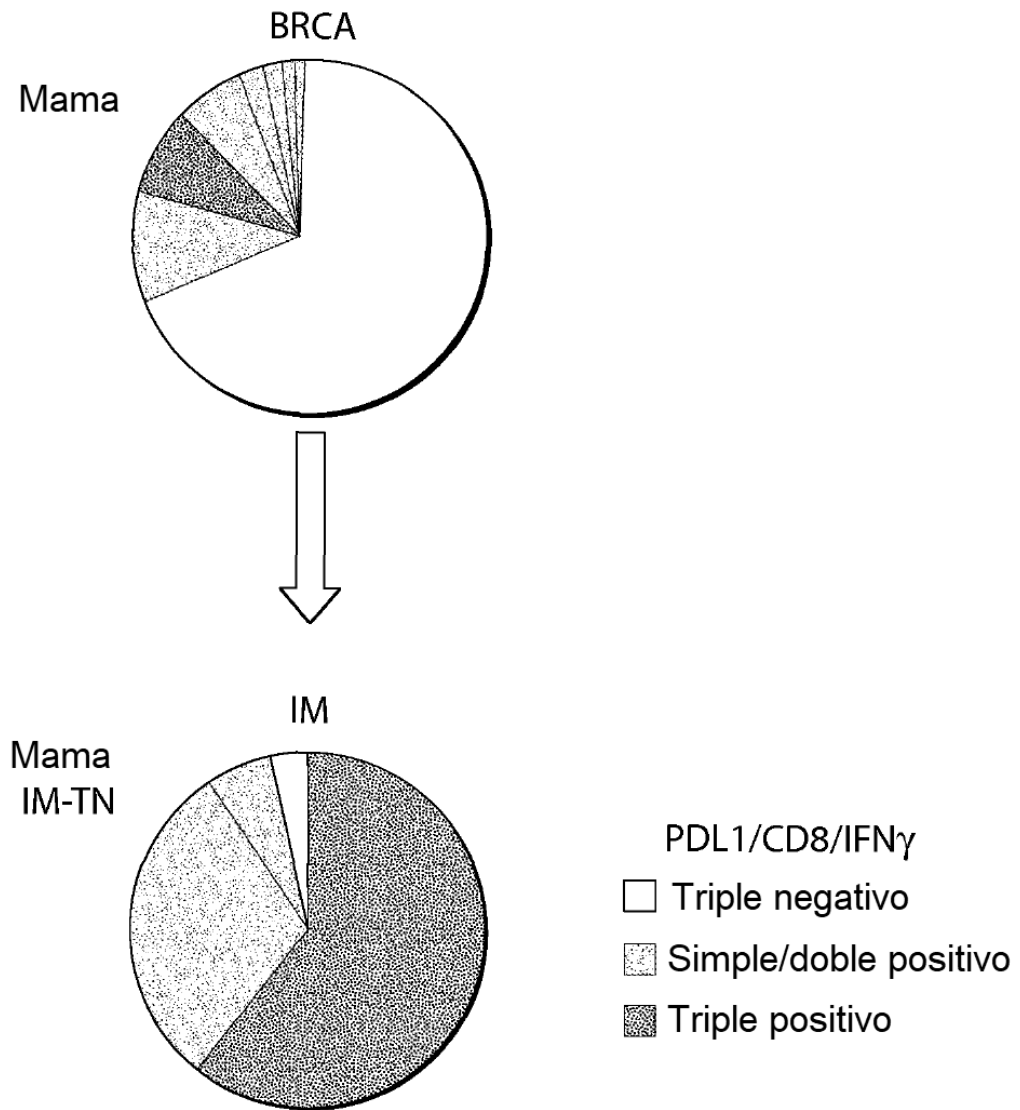


FIGURA 13

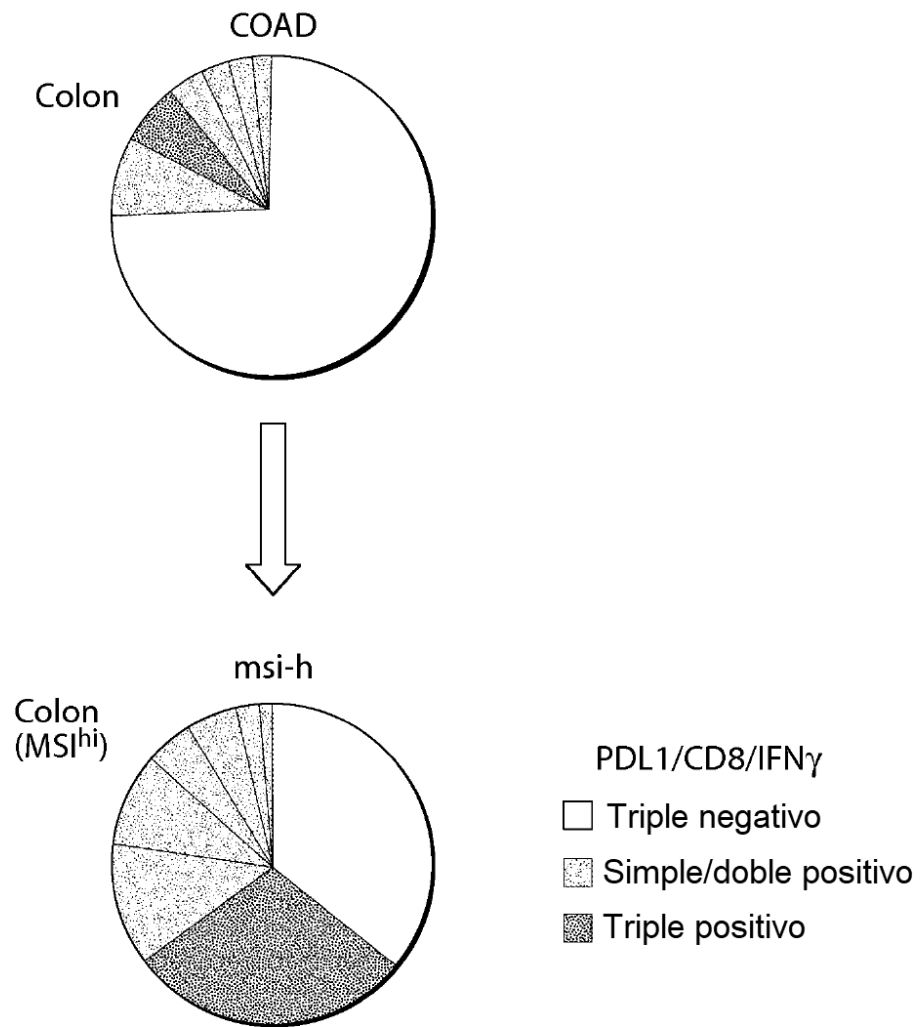


FIGURA 14