

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 787**

51 Int. Cl.:

C07K 16/44 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.02.2017 PCT/US2017/018185**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.08.2017 WO17143073**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2017 E 17708098 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3337829**

54 Título: **Método y composición para tratar el cáncer, destruir las células cancerosas metastásicas y evitar la metástasis del cáncer usando anticuerpo para productos finales de glicación avanzada (AGE)**

30 Prioridad:

19.02.2016 US 201662297744 P

22.11.2016 US 201662425495 P

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

03.07.2020

73 Titular/es:

SIWA CORPORATION (100.0%)

400 East Randolph 3913

Chicago, Illinois 60601, US

72 Inventor/es:

GRUBER, LEWIS, S.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 770 787 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

Método y composición para tratar el cáncer, destruir las células cancerosas metastásicas y evitar la metástasis del cáncer usando anticuerpo para productos finales de glicación avanzada (AGE)

Antecedentes

Las células senescentes son células que son parcialmente funcionales o no funcionales y se encuentran en un estado de detención proliferativa. La senescencia es un estado distinto de una célula y está asociado a los biomarcadores, tales como la activación del biomarcador p16^{Ink4a} ("p16") y la expresión de la β-galactosidasa. La senescencia comienza con el daño o el estrés (tales como la sobreestimulación por parte de factores de crecimiento) de las células. El daño o el estrés tiene un impacto negativo en el ADN mitocondrial de las células que provoca que estas produzcan radicales libres que reaccionan con azúcares en la célula para formar metilgloxal (MG). El MG a su vez reacciona con proteínas o lípidos para generar productos finales de glicación avanzada (AGE, por sus siglas en inglés). En el caso del componente de proteína lisina, el MG reacciona para formar carboximetil-lisina, que es un AGE. Los AGE también se forman a partir de la reacción no enzimática de azúcares en la sangre con proteínas de células externas.

El daño o el estrés en el ADN mitocondrial también activa una respuesta al daño del ADN que induce a la célula a producir proteínas bloqueadoras del ciclo celular. Estas proteínas bloqueadoras evitan que la célula se divida. El daño o el estrés continuado provocan la producción de mTOR, que a su vez activa la síntesis de proteínas e inactiva la ruptura de proteínas. La estimulación adicional de las células conduce a la muerte celular programada (apoptosis).

La p16 es una proteína implicada en la regulación del ciclo celular, mediante la inhibición de la fase S. Puede activarse durante el envejecimiento o en respuesta a diversos estreses, tales como daño en el ADN, estrés oxidativo o exposición a fármacos. Típicamente, se considera que p16 es una proteína supresora de tumor, que provoca que una célula se vuelva senescente en respuesta al daño en el ADN y evita de forma irreversible que la célula entre en un estado hiperproliferativo. Sin embargo, ha habido cierta ambigüedad en este aspecto, ya que algunos tumores muestran sobreexpresión de p16, mientras que otros muestran expresión regulada negativamente. La evidencia sugiere que la sobreexpresión de p16 en algunos tumores da como resultado una proteína del retinoblastoma ("Rb") defectuosa. La p16 actúa en la Rb inhibiendo la fase S, y la Rb regula negativamente a la p16, lo que crea una retroalimentación negativa. La Rb defectuosa no logra inhibir la fase S ni regular negativamente a la p16, lo que da como resultado la sobreexpresión de p16 en células hiperproliferativas. Romagosa, C. *et al.*, p16^{Ink4a} overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors, *Oncogene*, Vol. 30, 2087-2097 (2011).

Se sabe que las células senescentes contribuyen al crecimiento de las células cancerosas. Las células senescentes están asociadas a la secreción de muchos factores implicados en la señalización intercelular, que incluyen factores proinflamatorios; la secreción de estos factores se ha denominado fenotipo secretor asociado a la senescencia o SASP. Un estudio demostró que las células madre mesenquimales senescentes promueven la proliferación y migración de células de cáncer de mama mediante la secreción de IL-6 (Di, G-h. *et al.* IL-6 Secreted from Senescent Mesenchymal Stem Cells Promotes Proliferation and migration of Breast Cancer Cells, *PLOS One*, Vol. 9, 11, e113572 (2014)). Otro estudio demostró que los fibroblastos humanos senescentes aumentan el crecimiento de tumores mediante la secreción de metaloproteinasa de matriz (Liu, D. *et al.* Senescent Human Fibroblasts Increase the Early Growth of Xenograft Tumors via Matrix Metalloproteinase Secretion, *Cancer Res*, Vol. 67, 3117-3126 (2007)).

Las células senescentes secretan especies reactivas de oxígeno ("ROS", por sus siglas en inglés) como parte del SASP. Se cree que las ROS cumplen un papel importante en el mantenimiento de la senescencia de las células. La secreción de ROS crea un efecto testigo, donde las células senescentes inducen la senescencia en células cercanas: Las ROS crean el mismo daño celular conocido porque activa la expresión de p16, lo que provoca la senescencia (Nelson, G., A senescent cell bystander effect: senescence-induced senescence, *Aging Cell*, Vol. 11, 345-349 (2012)). La vía de p16/Rb conduce a la inducción de ROS, que a su vez activa la proteína quinasa C delta lo que crea un bucle de retroalimentación positiva que mejora adicionalmente las ROS, ayudando a mantener la detención del ciclo celular irreversible; se ha sugerido que exponer las células cancerosas a ROS puede ser eficaz para tratar el cáncer mediante la inducción de la detención de la fase celular en células hiperproliferativas (Rayess, H. *et al.*, Cellular senescence and tumor suppressor gene p16, *Int J Cancer*, Vol. 130, 1715-1725 (2012)).

Los productos finales de glicación avanzada (AGE; también denominados proteínas modificadas por AGE o productos finales de glicación) surgen de una reacción no enzimática de azúcares con cadenas laterales de proteínas (Ando, K. *et al.*, Membrane Proteins of Human Erythrocytes Are Modified by Advanced Glycation End Products during Aging in the Circulation, *Biochem Biophys Res Commun.*, Vol. 258, 123, 125 (1999)). Este proceso comienza con una reacción reversible entre el azúcar reductor y el grupo amino para formar una base de Schiff, que procede a formar un producto de transposición de Amadori con enlace covalente. Una vez formado, el producto de Amadori experimenta una transposición adicional para producir los AGE. La hiperglucemia, provocada por la diabetes mellitus (DM) y el estrés oxidativo promueven esta modificación postraduccional de las proteínas de membrana (Lindsey JB, *et al.*, "Receptor For Advanced Glycation End-Products (RAGE) and soluble RAGE (sRAGE): Cardiovascular Implications," *Diabetes Vascular Disease Research*, Vol. 6(1), 7-14, (2009)). Los AGE se ha asociado a varias afecciones patológicas que

incluyen complicaciones diabéticas, inflamación, retinopatía, nefropatía, aterosclerosis, apoplejía, disfunción de células endoteliales y trastornos neurodegenerativos (Bierhaus A, "AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept," *Cardiovasc Res*, Vol. 37(3), 586-600 (1998)).

5 Las proteínas modificadas por AGE también son un marcador de las células senescentes. Esta asociación entre el producto final de glicación y la senescencia es bien conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, Gruber, L. (WO 2009/143411, 26 nov. 2009), Ando, K. et al. (Membrane Proteins of Human Erythrocytes Are Modified by Advanced Glycation End Products during Aging in the Circulation, *Biochem Biophys Res Commun.*, Vol. 258, 123, 125 (1999)), Ahmed, E.K. et al. ("Protein Modification and Replicative Senescence of WI-38 Human Embryonic Fibroblasts" *Aging Cells*, vol. 9, 252, 260 (2010)), Vlassara, H. et al. (Advanced Glycosylation Endproducts on Erythrocyte Cell Surface Induce Receptor-Mediated Phagocytosis by Macrophages, *J. Exp. Med.*, Vol. 166, 539, 545 (1987)) y Vlassara et al. ("High-affinity-receptor-mediated Uptake and Degradation of Glucose-modified Proteins: A Potential Mechanism for the Removal of Senescent Macromolecules" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 82, 5588, 5591 (1985)). Adicionalmente, Ahmed, E.K. et al. indica que los productos finales de glicación son "una de las principales causas del daño espontáneo en las proteínas celulares y extracelulares" (Ahmed, E.K. et al. véase anteriormente, página 353). Por consiguiente, la acumulación de productos finales de glicación está asociada a la senescencia. Ya que la formación de productos finales de glicación está asociada a la oxidación, la acumulación de los productos finales de glicación puede ser resultado de la formación de ROS en las células senescentes (Fu, M.-X., et al., The Advanced Glycation End Product, N^ε-(Carboxymehtyl)lysine, Is a Product of both Lipid Peroxidation and Glycoxidation Reactions, *J. Biol. Chem.*, Vol. 271, 9982-9986 (1996)).

Van Heijst J. W. J. et al. (2005) menciona la detección de N^ε-(carboximetil)lisina (CML) y argpirimidina en tejidos de cáncer humanos (van Heijst J. W. J. et al., Advanced glycation end products in human cancer tissues: detection of N^ε-(Carboxymehtyl)lysine and argpyrimidine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* Vol. 1043, 725-733 (2005)).

25

Sumario

La invención se define de acuerdo con las reivindicaciones. De esta manera, la invención proporciona una composición que comprende un anticuerpo anti-AGE para su uso en el tratamiento de cáncer metastásico y/o en la prevención de la metástasis del cáncer en un sujeto, en donde el anticuerpo anti-AGE se une a una proteína modificada con carboximetil-lisina.

30

En algunas realizaciones, la composición comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 En algunas realizaciones, el sujeto se selecciona del grupo que consiste en humanos, ratones, ratas, cabras, ovejas, vacas, caballos, perros y gatos. En algunas realizaciones, el sujeto es un humano.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-AGE no es inmunogénico para una especie seleccionada del grupo que consiste en humanos, gatos, perros, caballos, camellos, alpacas, ganado vacuno, ovejas y cabras.

40

En algunas realizaciones, el sujeto tiene cáncer metastásico. En algunas realizaciones, el sujeto no tiene cáncer metastásico.

En algunas realizaciones, la composición está en forma de dosificación unitaria.

45

En algunas realizaciones, (a) el sujeto es un humano; (b) el anticuerpo anti-AGE no es inmunogénico para una especie seleccionada del grupo que consiste en humanos, gatos, perros, caballos, camellos, alpacas, ganado vacuno, ovejas y cabras; (c) el sujeto tiene cáncer metastásico; y (d) la composición está en forma de dosificación unitaria.

50 En algunas realizaciones, la composición está en forma de dosificación múltiple. En algunas realizaciones, la composición es estéril.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-AGE se une a una célula de cáncer metastásica que expresa una modificación AGE. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-AGE se une a una célula circulante que expresa una modificación AGE.

55

En algunas realizaciones, el sujeto está embarazada. En algunas realizaciones, el sujeto se ha diagnosticado previamente con caquexia por cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto tiene un sistema inmunológico comprometido.

60

En algunas realizaciones, el cáncer metastásico es cáncer de mama metastásico.

Se desvela en el presente documento un método para tratar el cáncer, destruir las células cancerosas metastásicas, destruir las células de neoplasias potencialmente malignas y/o evitar la metástasis del cáncer que comprende administrarle a un sujeto una composición que comprende un anticuerpo anti-AGE.

65

Se desvela en el presente documento un método para tratar el cáncer, destruir las células cancerosas metastásicas, destruir las células de neoplasias potencialmente malignas y/o evitar la metástasis del cáncer que comprende administrar una composición que comprende un primer anticuerpo anti-AGE y un segundo anticuerpo anti-AGE. El segundo anticuerpo anti-AGE es diferente al primer anticuerpo anti-AGE.

5 Se desvela en el presente documento un método para tratar un sujeto con cáncer, destruir células cancerosas metastásicas, destruir las células de neoplasias potencialmente malignas y/o evitar la metástasis del cáncer que comprende una primera administración de un anticuerpo anti-AGE; seguida por el análisis del sujeto para determinar la eficacia de la primera administración para tratar el cáncer, destruir células cancerosas metastásicas, destruir las células de neoplasias potencialmente malignas y/o evitar la metástasis del cáncer; seguido de una segunda administración del anticuerpo anti-AGE.

10 Se desvela en el presente documento el uso de un anticuerpo anti-AGE para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, destruir las células cancerosas metastásicas, destruir las células de neoplasias potencialmente malignas y/o evitar la metástasis del cáncer.

15 Se desvela en el presente documento una composición que comprende un anticuerpo anti-AGE para usar para tratar el cáncer, destruir las células cancerosas metastásicas, destruir las células de neoplasias potencialmente malignas y/o evitar la metástasis del cáncer.

20 Se desvela en el presente documento una composición para tratar el cáncer, destruir las células cancerosas metastásicas, destruir las células de neoplasias potencialmente malignas y/o evitar la metástasis del cáncer que comprende un primer anticuerpo anti-AGE, un segundo anticuerpo anti-AGE y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El primer anticuerpo anti-AGE es diferente al segundo anticuerpo anti-AGE.

25 Se desvela en el presente documento un método para diagnosticar el cáncer metastásico que comprende detectar un complejo inmunitario que comprende un anticuerpo anti-AGE unido a una célula que expresa una modificación de AGE.

30 Se desvela en el presente documento un complejo inmunitario que comprende un anticuerpo anti-AGE unido a una célula cancerosa metastásica. La célula cancerosa metastásica expresa una modificación de AGE.

35 Se desvela en el presente documento un kit para diagnosticar el cáncer metastásico que comprende un anticuerpo anti-AGE, una muestra de control y, opcionalmente, un reactivo que se une al anticuerpo anti-AGE.

Definiciones

El término "péptido" significa una molécula compuesta por 2-50 aminoácidos.

40 El término "proteína" significa una molécula compuesta por más de 50 aminoácidos.

Las frases "producto final de glicación avanzada", "AGE", "péptido o proteína modificada por AGE", "producto final de glicación" y "antígeno de AGE" se refieren a péptidos o proteínas modificadas que se forman como resultado de la reacción de azúcares con cadenas laterales de proteínas que se reorganizan adicionalmente y forman reticulaciones irreversibles. Este proceso comienza con una reacción reversible entre un azúcar reductor y un grupo amino para formar una base de Schiff, que procede a formar un producto de transposición de Amadori con enlace covalente. Una vez formado, el producto de Amadori experimenta una transposición adicional para producir los AGE. Las proteínas modificadas por AGE y anticuerpos de las proteínas modificadas por AGE se describen en el documento U.S. 5.702.704 de Bucala ("Bucala") y U.S. 6.380.165 de Al-Abed et al. ("Al-Abed"). Los péptidos o proteínas glicadas que no han experimentado trasposición necesaria para formar los AGE, tales como la N-desoxifruktosil-lisina encontrada en la albúmina glicada, no son AGE. Los AGE pueden identificarse mediante la presencia de modificaciones de AGE (también denominadas epítomos de AGE o restos de AGE) tales como 2-(2-furoil)-4(5)-(2-furanil)-1H-imidazol ("FFI"); 5-hidroximetil-1-alquilpirrolo-2-carbaldehído ("Pirrulina"); 1-alquil-2-formil-3,4-diglicosil pirrolo ("AFGP"), un AGE de modelo no fluorescente; carboximetil-lisina; y pentosidina. ALI, otro AGE, se describe en Al-Abed.

55 "Un anticuerpo que se une a una proteína modificada por AGE en una célula", "anticuerpo anti-AGE" o "anticuerpo de AGE" significa un anticuerpo u otra proteína o péptido que se une a un péptido o proteína modificada por AGE e incluye una región constante de un anticuerpo, donde la proteína o péptido que se ha modificado por AGE es una proteína o péptido encontrado normalmente unido en la superficie de una célula, preferentemente una célula de mamífero, más preferentemente una célula de ser humano, gato, perro, caballo, camélido (por ejemplo, camello o alpaca), ganado, oveja o cabra. "Un anticuerpo que se une a una proteína modificada por AGE en una célula", "anticuerpo anti-AGE" o "anticuerpo de AGE" no incluye un anticuerpo u otra proteína que se une con la misma especificidad y selectividad tanto al péptido como a la proteína modificados por AGE, y el mismo péptido o proteína no modificado por AGE (es decir, la presencia de la modificación de AGE no aumenta la unión). La albúmina modificada por AGE no es una proteína modificada por AGE en una célula, porque la albúmina no es una proteína encontrada normalmente unida en la superficie de las células. "Un anticuerpo que se une a una proteína modificada por AGE en una célula", "anticuerpo

anti-AGE” o “anticuerpo de AGE” solo incluye aquellos anticuerpos que provocan la eliminación, destrucción o muerte de la célula. También se incluyen anticuerpos que están conjugados, por ejemplo, con una toxina, fármaco u otro producto químico o partícula. Preferentemente, los anticuerpos son anticuerpos monoclonales pero también se permiten los anticuerpos policlonales.

5 La frase “célula senescente” significa una célula que se encuentra en un estado de detención proliferativa y expresa uno o más biomarcadores de senescencia, tales como la activación de p16^{Ink4a} o la expresión de β-galactosidasa asociada a la senescencia.

10 El término “variante” significa un nucleótido, proteína o secuencia de aminoácidos diferente a las secuencias específicamente identificadas, en donde uno o más nucleótidos, proteínas o restos de aminoácidos están eliminados, sustituidos o añadidos. Las variantes pueden ser variantes alélicas de origen natural o variantes de origen no natural. Las variantes de las secuencias identificadas pueden retener algunas o todas las características de las secuencias identificadas.

15 El término “porcentaje (%) de identidad de secuencia” se define como el porcentaje de restos de aminoácidos en una secuencia candidata que son idénticos a los restos de aminoácidos en una secuencia de polipéptidos de referencia, después de alinear las secuencias e introducir espacios, si fuera necesario, para lograr el porcentaje máximo de identidad de secuencia y sin considerar ninguna sustitución conservativa como parte de la identidad de secuencia. La alineación a efectos de determinar el porcentaje de identidad de secuencia de aminoácidos puede lograrse de varias maneras mediante el uso de software informático disponible al público, tales como el software BLAST, BLAST-2, ALIGN o Megalign (DNASTAR). Preferentemente, los valores del % de identidad de secuencia se generan mediante el programa informático de comparación de secuencias ALIGN-2. El programa informático de comparación de secuencias ALIGN-2 se encuentra disponible al público de Genentech, Inc. (South San Francisco, CA), o puede compilarse a partir del código fuente, que se ha archivado con documentación del usuario en la Oficina de Derechos de Autor de Estados Unidos y está registrado con el n.º de Registro de Derechos de Autor de Estados Unidos TXU510087. El programa ALIGN-2 debería compilarse para su uso en un sistema operativo UNIX, que incluye UNIX V4.0D digital. Todos los parámetros de comparación de las secuencias están establecidos por el programa ALIGN-2 y no varían.

30 En las situaciones donde se utiliza ALIGN-2 para comparaciones de secuencias de aminoácidos, el % de identidad de secuencia de una secuencia de aminoácidos A dada con respecto a, con o contra una secuencia de aminoácidos B dada (que se puede expresar de manera alternativa como una secuencia de aminoácidos A dada que tiene o comprende un determinado % de identidad de secuencia de aminoácidos con respecto a, con o contra una secuencia de aminoácidos B dada) se calcula de la siguiente manera: 100 veces la fracción X/Y, donde X es la cantidad de restos de aminoácido calificados como correspondencias idénticas mediante el programa de alineamiento de secuencias ALIGN-2 en el alineamiento del programa de A y B y donde Y es la cantidad total de restos de aminoácido en B. Cuando la longitud de la secuencia de aminoácidos A no es igual a la longitud de la secuencia de aminoácidos B, el % de identidad de secuencia de aminoácidos de A con respecto a B no será igual al % de identidad de secuencia de aminoácidos de B con respecto a A. Salvo que se indique específicamente lo contrario, todos los valores de % de identidad de secuencia de aminoácidos que se utilizan en el presente documento se obtienen mediante el programa informático ALIGN-2.

45 La frase “complejo inmunitario” significa la combinación de un anticuerpo unido a un antígeno. Un complejo inmunitario también puede denominarse “complejo de anticuerpo-antígeno”.

Breve descripción de las figuras

50 La Figura 1 es una gráfica de la respuesta en función del tiempo en un experimento de unión a anticuerpos.
 La Figura 2 ilustra un kit para diagnosticar metástasis de cáncer.
 La Figura 3 ilustra una gráfica del volumen tumoral normalizado durante el curso de un estudio *in vivo* que investiga el efecto de un anticuerpo anti-AGE en el crecimiento tumoral, el potencial metastásico y la caquexia.
 La Figura 4 ilustra una gráfica del peso corporal normalizado de los ratones durante el curso de un estudio *in vivo* que investiga el efecto de un anticuerpo anti-AGE en el crecimiento tumoral, el potencial metastásico y la caquexia.

Descripción detallada

60 La investigación reciente en *C. elegans* sugiere que las células que están proliferando de manera activa no son invasivas y esas células invasivas tales como las células cancerosas metastásicas no están proliferando y deben encontrarse en una detención del ciclo celular (Matus et al., Invasive Cell Fate Requires G1 Cell-Cycle arrest and Histone Deacetylase-Mediated Changes in Gene Expression, *Developmental Cell*, Vol. 35, 162-174 (2015)). Otros investigadores han descubierto que la formación de ROS puede inducir la metástasis de las células cancerosas (Porporato, P. E., et al. A Mitochondrial Switch Promotes Tumor Metastasis, *Cell Reports*, Vol. 8, 754–766 (2014)).

65 La detención de la fase celular y la producción de ROS le otorga a las células cancerosas metastásicas muchas características de las células senescentes, que se esperaría que incluya la presencia de proteínas modificadas por

AGE en la superficie celular. Por lo tanto, las proteínas modificadas por AGE proporcionan un antígeno que puede dirigirse usando anticuerpos, para localizar y destruir las células cancerosas metastásicas. La administración de anticuerpos anti-AGE destruiría las células cancerosas metastásicas, tratando así el cáncer. La administración de anticuerpos anti-AGE evitaría la metástasis en un paciente con cáncer y podría utilizarse para evitar propagación del cáncer, de manera profiláctica.

Las neoplasias potencialmente malignas, tales como queratosis seborreica, queratosis actínica y carcinoma *in situ*, tienen muchas características de células senescentes, tales como la expresión de p16, que se esperaría que incluya la presencia de proteínas modificadas por AGE en la superficie celular. Por lo tanto, las proteínas modificadas por AGE proporcionan un antígeno que puede dirigirse usando anticuerpos, para localizar y destruir las células de neoplasias potencialmente malignas. La administración de anticuerpos anti-AGE destruiría las células de neoplasias potencialmente malignas, evitando así el cáncer. La administración de anticuerpos anti-AGE evitaría el cáncer en un paciente, de manera profiláctica.

Un anticuerpo que se une a una proteína modificada por AGE en una célula ("anticuerpo anti-AGE" o "anticuerpo AGE") se conoce en la técnica. Algunos ejemplos incluyen aquellos descritos en el documento U.S. 5.702.704 (Bucala) y el documento U.S. 6.380.165 (Al-Abed et al.). Los ejemplos incluyen un anticuerpo que se une a una o más proteínas modificadas por AGE que tienen una modificación de AGE tales como FFI, pirralina, AFGP, ALI, carboximetil-lisina, carboxietil-lisina y pentosidina y mezclas de dichos anticuerpos. Los anticuerpos anti-AGE para su uso de acuerdo con la invención unen proteínas modificadas con carboximetil-lisina. Preferentemente, el anticuerpo es no inmunogénico al animal en el cual se usará, tales como no inmunogénico a los seres humanos; animales de compañía que incluyen gatos, perros y caballos; y animales comercialmente importantes, tales como camellos (o alpaca), ganado (bovino), ovejas y cabras. Más preferentemente, el anticuerpo tiene la región constante de la misma especie que los anticuerpos del animal para reducir la respuesta inmunitaria contra el anticuerpo, tales como estando humanizado (para seres humanos), felinizado (para gatos), caninizado (para perros), equinizado (para caballos), camelizado (para camellos o alpaca), bovinizado (para ganado), ovinizado (para ovejas) o caperizado (para cabras). Lo más preferentemente, el anticuerpo es idéntico al del animal en el cual se utilizará (excepto por la región variable), tales como un anticuerpo humano, un anticuerpo de gato, un anticuerpo de perro, un anticuerpo de caballo, un anticuerpo de camello, un anticuerpo bovino, un anticuerpo de oveja o un anticuerpo de cabra. Los detalles de las regiones constantes y otras partes de anticuerpos para estos animales se describen más adelante. Preferentemente, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal pero también se permiten los anticuerpos policlonales.

Los anticuerpos anti-AGE para su uso de acuerdo con la invención incluyen aquellos que se unen a proteínas o péptidos que exhiben una modificación de carboximetil-lisina. Los anticuerpos anti-AGE particularmente preferidos de acuerdo con la divulgación incluyen aquellos que se unen a proteínas o péptidos que exhiben una modificación de AGE de carboxietil-lisina. La carboximetil-lisina (también conocida como N(épsilon)-(carboximetil)lisina, N(6)-carboximetil-lisina o ácido 2-Amino-6-(carboximetilamino)hexanoico) y la carboxietil-lisina (también conocida como N-épsilon-(carboxietil)lisina) se encuentran en proteínas o péptidos y lípidos como resultado del estrés oxidativo y la glicación química. Los péptidos o proteínas modificados por CML y CEL son reconocidos por el receptor RAGE que se expresa en una diversidad de células. La CML y CEL se han estudiado ampliamente y los productos relacionados con CML y CEL se encuentran disponibles en el mercado. Por ejemplo, Cell Biolabs, Inc. vende antígenos de CML-BSA, anticuerpos policlonales de CML, kits de inmunotransferencia de CML y kits de ELISA competitivo de CML (www.cellbiolabs.com/cml-assays) así como también antígenos de CEL-BSA y kits de ELISA competitivo de CEL (www.cellbiolabs.com/cel-n-epsilon-carboxyethyl-lysine-assays-and-reagents). Un anticuerpo particularmente preferido incluye la región variable del anticuerpo anti-producto final de glicación de ratón disponible en el mercado generado contra la carboximetil lisina conjugada con hemocianina de lapa californiana, el MAb de carboximetil lisina (Clon 318003) disponible de R&D Systems, Inc. (Minneapolis, MN; n.º de catálogo MAB3247), modificado para que tenga una región constante humana (o la región constante del animal en el cual será administrado). Los anticuerpos disponibles en el mercado, tales como el anticuerpo de carboximetil lisina que corresponde al n.º de catálogo MAB3247 de R&D Systems, Inc., puede preverse con fines de diagnóstico y puede contener material que no es adecuado para utilizar en animales o seres humanos. Preferentemente, los anticuerpos disponibles en el mercado se purifican y/o aíslan antes de utilizarlos en animales o seres humanos para retirar las toxinas u otro material potencialmente dañino.

El anticuerpo anti-AGE tiene baja velocidad de disociación del complejo de anticuerpo-antígeno, o k_d (también denominada k_{back} o constante de disociación), preferentemente 9×10^{-3} , 8×10^{-3} , 7×10^{-3} o 6×10^{-3} (s^{-1}) como máximo. El anticuerpo anti-AGE tiene alta afinidad por la proteína modificada por AGE de una célula, que puede expresarse como una constante de disociación K_D baja de 9×10^{-6} , 8×10^{-6} , 7×10^{-6} , 6×10^{-6} , 5×10^{-6} , 4×10^{-6} o 3×10^{-6} (M) como máximo. Preferentemente, las propiedades de unión del anticuerpo anti-AGE son similares, iguales o superiores al MAb carboximetil lisina (Clon 318003) disponible de R&D Systems, Inc. (Minneapolis, MN; n.º de catálogo MAB3247), ilustrado en la Figura 1.

El anticuerpo anti-AGE puede destruir células modificadas por AGE a través de la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés). La ADCC es un mecanismo de defensa inmunitaria mediada por células en el cual una célula efectora del sistema inmunitario lisa de forma activa una célula diana, cuyos antígenos de superficie de membrana se han unido mediante anticuerpos específicos. La ADCC puede estar mediada por linfocitos citolíticos (NK, por sus siglas en inglés), macrófagos, neutrófilos o eosinófilos. Las células efectoras se

unen a la parte Fc del anticuerpo unido. La administración de células NK, tales como células NK92 (una línea celular disponible de NantKwest, Culver City, CA), junto con, o posterior a, la administración de anticuerpos anti-AGE, puede mejorar la actividad de complemento y, por lo tanto, la eficacia de los anticuerpos anti-AGE para destruir las células cancerosas metastásicas. El anticuerpo anti-AGE también puede destruir células modificadas por AGE a través de la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC, por sus siglas en inglés). En CDC, la cascada del complemento del sistema inmunitario es activada por un anticuerpo que se une a un antígeno diana.

En anticuerpo anti-AGE puede conjugarse con un agente que provoca la destrucción de las células modificadas por AGE. Dichos agentes pueden ser una toxina, un agente citotóxico, nanopartículas magnéticas y discos de vórtice magnético.

Una toxina, tales como toxinas formadoras de poros (PFT, por sus siglas en inglés) (Aroian R. et al., "Pore-Forming Toxins and Cellular Non-Immune Defenses (CNIDs)," *Current Opinion in Microbiology*, 10:57-61 (2007)), conjugada con un anticuerpo anti-AGE puede inyectarse a un paciente para que se dirija de forma selectiva a las células modificadas por AGE y las elimine. El anticuerpo anti-AGE reconoce y se une a células modificadas por AGE. Luego, la toxina provoca la formación de poros en la superficie celular y la posterior eliminación de células a través de la lisis osmótica.

Las nanopartículas magnéticas conjugadas con el anticuerpo anti-AGE pueden inyectarse en un paciente para se dirija a las células modificadas por AGE y las elimine. Las nanopartículas magnéticas se pueden calentar al aplicar un campo magnético con el fin de eliminar de manera selectiva las células modificadas por AGE.

Como alternativa, los discos de vórtice magnético, que se magnetizan solo cuando se aplica un campo magnético para evitar la autoagregación que puede bloquear los vasos sanguíneos, comienzan a girar cuando se aplica un campo magnético, lo que provoca la alteración de la membrana de células diana. Los discos de vórtice magnético, conjugados con anticuerpos anti-AGE se dirigen específicamente a tipos de células modificadas por AGE, sin eliminar otras células.

Los anticuerpos típicamente comprenden dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras de polipéptidos unidos para formar una molécula con forma de "Y". La región constante determina el mecanismo utilizado para dirigir el antígeno. La secuencia de aminoácidos en las puntas de la "Y" (la región variable) varía entre diferentes anticuerpos. Esta variación le da al anticuerpo su especificidad para unirse al antígeno. La región variable, que incluye los extremos de las cadena ligera y pesada, se subdivide adicionalmente en regiones hipervariables (HV - también a veces denominadas regiones determinantes de complementariedad o CDR) y regiones marco (FR). Cuando los anticuerpos se preparan de manera recombinante, también es posible tener un solo anticuerpo con regiones variables (o regiones determinantes de complementariedad) que se unen a dos antígenos diferentes, donde cada punta de la "Y" es específica de uno de los antígenos; estos se denominan anticuerpos biespecíficos.

Un anticuerpo anti-AGE humanizado de acuerdo con la presente invención puede tener la secuencia de región constante humana de los aminoácidos mostrados en la SEQ ID NO: 22. Las regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada del anticuerpo anti-AGE humanizado pueden tener una o más de las secuencias de proteína mostradas en la SEQ ID NO: 23 (CDR1H), SEQ ID NO: 24 (CDR2H) y SEQ ID NO: 25 (CDR3H). Las regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera del anticuerpo anti-AGE humanizado pueden tener una o más de las secuencias de proteína mostradas en la SEQ ID NO: 26 (CDR1L), SEQ ID NO: 27 (CDR2L) y SEQ ID NO: 28 (CDR3L).

La cadena pesada de la inmunoglobulina G1 de anticuerpo humano (*Homo sapiens*) puede tener o puede incluir la secuencia de proteína de la SEQ ID NO: 1. El dominio variable de la cadena pesada puede tener o puede incluir la secuencia de proteína de la SEQ ID NO: 2. Las regiones determinantes de complementariedad del dominio variable de la cadena pesada (SEQ ID NO: 2) se muestran en la SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42 y SEQ ID NO: 43. La cadena ligera kappa de la inmunoglobulina G1 de anticuerpo humano (*Homo sapiens*) puede tener o puede incluir la secuencia de proteína de la SEQ ID NO: 3. El dominio variable de la cadena ligera kappa puede tener o puede incluir la secuencia de proteína de la SEQ ID NO: 4. Opcionalmente, el resto de arginina (Arg o R) en la posición 128 de la SEQ ID NO: 4 puede omitirse. Las regiones determinantes de complementariedad del dominio variable de la cadena ligera (SEQ ID NO: 4) se muestran en la SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 y SEQ ID NO: 46. Las regiones variables pueden optimizarse por codones, sintetizarse y clonarse en vectores de expresión que contienen regiones constantes de inmunoglobulina G1 humana. Además, las regiones variables pueden usarse en la humanización de anticuerpos no humanos.

La cadena pesada de anticuerpo puede estar codificada por la secuencia de ADN de la secuencia de SEQ ID NO: 12, una cadena pesada de inmunoglobulina G2b anti-AGE murina. La secuencia de proteína de la cadena pesada de inmunoglobulina G2b anti-AGE murina codificada por la SEQ ID NO: 12 se muestra en la SEQ ID NO: 16. La región variable del anticuerpo murino se muestra en la SEQ ID NO: 20, que corresponde a las posiciones 25-142 de la SEQ ID NO: 16. De manera alternativa, la cadena pesada de anticuerpo puede codificarse mediante la secuencia de ADN de la secuencia SEQ ID NO: 13, una cadena pesada de inmunoglobulina G1 anti-AGE humana quimérica. La secuencia de proteína de la cadena pesada de inmunoglobulina G1 anti-AGE humana quimérica codificada por la SEQ ID NO: 13 se muestra en la SEQ ID NO: 17. La inmunoglobulina humana anti-AGE quimérica incluye la región variable

murina de la SEQ ID NO: 20 en las posiciones 25-142. La cadena ligera de anticuerpo puede estar codificada por la secuencia de ADN de la secuencia SEQ ID NO: 14, una cadena ligera kappa anti-AGE murina. La secuencia de proteína de la cadena ligera kappa anti-AGE murina codificada por la SEQ ID NO: 14 se muestra en la SEQ ID NO: 18. La región variable del anticuerpo murino se muestra en la SEQ ID NO: 21, que corresponde a las posiciones 21-132 de la SEQ ID NO: 18. De manera alternativa, la cadena ligera de anticuerpo puede estar codificada por la secuencia de ADN de la secuencia SEQ ID NO: 15, una cadena ligera kappa anti-AGE humana quimérica. La secuencia de proteína de la cadena ligera kappa anti-AGE humana quimérica codificada por la SEQ ID NO: 15 se muestra en la SEQ ID NO: 19. La inmunoglobulina humana anti-AGE quimérica incluye la región variable murina de la SEQ ID NO: 21 en las posiciones 21-132.

Un anticuerpo anti-AGE humanizado de acuerdo con la presente invención puede tener o puede incluir una o más cadenas pesadas humanizadas o cadenas ligeras humanizadas. Una cadena pesada humanizada puede codificarse mediante la secuencia de ADN de la secuencia SEQ ID NO: 30, 32 o 34. Las secuencias de proteína de las cadenas pesadas humanizadas codificadas por las SEQ ID NO: 30, 32 y 34 se muestran en las SEQ ID NO: 29, 31 y 33, respectivamente. Una cadena ligera humanizada puede codificarse mediante la secuencia de ADN de la secuencia SEQ ID NO: 36, 38 o 40. Las secuencias de proteína de las cadenas ligeras humanizadas codificadas por las SEQ ID NO: 36, 38 y 40 se muestran en las SEQ ID NO: 35, 37 y 39, respectivamente. Preferentemente, el anticuerpo anti-AGE humanizado maximiza la cantidad de secuencia humana y al mismo tiempo retiene la especificidad del anticuerpo original. Puede construirse un anticuerpo humanizado completo que contenga una cadena pesada que tiene una secuencia de proteína que se selecciona de las SEQ ID NO: 29, 31 y 33 y una cadena ligera que tiene una secuencia de proteína que se selecciona de las SEQ ID NO: 35, 37 y 39.

Los anticuerpos anti-AGE particularmente preferidos pueden obtenerse mediante la humanización de anticuerpos anti-AGE murinos monoclonales. Los anticuerpos anti-AGE murinos monoclonales tienen la secuencia de proteína de cadena pesada mostrada en la SEQ ID NO: 47 (la secuencia de proteína del dominio variable se muestra en la SEQ ID NO: 52) y la secuencia de proteína de cadena ligera se muestra en la SEQ ID NO: 57 (la secuencia de proteína del dominio variable se muestra en la SEQ ID NO: 62). Una cadena pesada humanizada preferida puede tener la secuencia de proteína mostrada en la SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50 o SEQ ID NO: 51 (las secuencias de proteína de los dominios variables de las cadenas pesadas humanizadas se muestran en la SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55 y SEQ ID NO: 56, respectivamente). Una cadena ligera humanizada preferida puede tener la secuencia de proteína mostrada en la SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60 o la SEQ ID NO: 61 (las secuencias de proteína de los dominios variables de las cadenas ligeras humanizadas se muestran en la SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65 y SEQ ID NO: 66, respectivamente). Preferentemente, un anticuerpo monoclonal anti-AGE humanizado está compuesto por una cadena pesada que tiene una secuencia de proteína seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50 y SEQ ID NO: 51 y una cadena ligera que tiene una secuencia de proteína seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60 y SEQ ID NO: 61. Los anticuerpos anti-AGE monoclonales humanizados compuestos por estas secuencias de proteína pueden tener mejor unión y/o mejor activación del sistema inmunitario, lo que provoca una mayor efectividad.

La secuencia de proteína de un anticuerpo de una especie no humana puede modificarse para que incluya el dominio variable de la cadena pesada que tiene la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 2 o la cadena ligera kappa que tiene la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 4. La especie no humana puede ser un animal de compañía, tales como el gato doméstico o perro doméstico, o ganado, tales como reses, el caballo o el camello. Preferentemente, la especie no humana no es el ratón. La cadena pesada de la inmunoglobulina gamma 4 de anticuerpo de caballo (*Equus caballus*) puede tener o puede incluir la secuencia de proteína de la SEQ ID NO: 5 (número de acceso EMBL/GenBank AY445518). La cadena pesada de la inmunoglobulina delta de anticuerpo de caballo (*Equus caballus*) puede tener o puede incluir la secuencia de proteína de la SEQ ID NO: 6 (número de acceso EMBL/GenBank AY631942). La cadena pesada de la inmunoglobulina A de anticuerpo de perro (*Canis familiaris*) puede tener o puede incluir la secuencia de proteína de la SEQ ID NO: 7 (número de acceso GenBank L36871). La cadena pesada de la inmunoglobulina E de anticuerpo de perro (*Canis familiaris*) puede tener o puede incluir la secuencia de proteína de la SEQ ID NO: 8 (número de acceso GenBank L36872). La cadena pesada de la inmunoglobulina G2 de anticuerpo de gato (*Felis catus*) puede tener o puede incluir la secuencia de proteína de la SEQ ID NO: 9 (número de acceso DDBJ/EMBL/GenBank KF811175).

Los animales de la familia de los camélidos, tales como los camellos (*Camelus dromedarius* y *Camelus bactrianus*), llamas (*Lama glama*, *Lama pacos* y *Lama vicugna*), alpacas (*Vicugna pacos*) y guanacos (*Lama guanicoe*), tienen un anticuerpo único que no se encuentra en otros mamíferos. Además de los anticuerpos de inmunoglobulina G convencionales compuestos por tetrámeros de cadena pesada y ligera, los camélidos también tienen anticuerpos de inmunoglobulina G de cadena pesada que no contienen cadenas ligeras y existen como dímeros de cadena pesada. Estos anticuerpos se conocen como anticuerpos de cadena pesada, HCAb, anticuerpos de dominio simple o sdAb, y el dominio variable de un anticuerpo de cadena pesada de camélido se conoce como el VHH. Los anticuerpos de cadena pesada de camélidos carecen del dominio CH1 de cadena pesada y tienen una región bisagra que no se encuentra en otras especies. La región variable del anticuerpo de dominio simple del camello árabe (*Camelus dromedarius*) puede tener o puede incluir la secuencia de proteína de la SEQ ID NO: 10 (número de acceso GenBank AJ245148). La región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina tetramérica del camello árabe (*Camelus*

dromedarius) puede tener o puede incluir la secuencia de proteína de la SEQ ID NO: 11 (número de acceso GenBank AJ245184).

5 Además de los camélidos, los anticuerpos de cadena pesada también se encuentran en peces cartilagosos, tales como tiburones, ráyidos y mantarrayas. Este tipo de anticuerpo se conoce como un receptor nuevo del antígeno de la inmunoglobulina o IgNAR, y el dominio variable de un IgNAR se conoce como el VNAR. El IgNAR existe como dos dímeros de cadena pesada idénticos compuestos de un dominio variable y cinco dominios constantes cada uno. Al igual que en los camélidos, no hay cadena ligera.

10 Las secuencias de proteína de especies no humanas adicionales pueden encontrarse fácilmente en bases de datos en línea, tales como el sistema de información internacional ImMunoGeneTics (www.imgt.org), el Instituto Europeo de Bioinformática (www.ebi.ac.uk), el banco de datos de ADN de Japón (dbj.nig.ac.jp/arsa) o el Centro Nacional para la Información Biotecnológica (www.ncbi.nlm.nih.gov).

15 Un anticuerpo anti-AGE o una variante de este puede incluir una región variable de cadena pesada que tiene al menos un 90 %, un 91 %, un 92 %, un 93 %, un 94 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 %, un 99 % o un 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 o la SEQ ID NO: 20, que incluye modificaciones postraduccionales de las mismas. Una región variable que tiene al menos un 90 %, un 91 %, un 92 %, un 93 %, un 94 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % de identidad de secuencia puede contener sustituciones (por ejemplo, sustituciones conservativas), inserciones o eliminaciones con respecto a la secuencia de referencia, pero un anticuerpo anti-AGE que incluye esa secuencia retiene la capacidad de unirse al AGE. Las sustituciones, inserciones o eliminaciones pueden producirse en regiones fuera de la región variable.

25 Un anticuerpo anti-AGE o una variante de este puede incluir una región variable de cadena ligera que tiene al menos un 90 %, un 91 %, un 92 %, un 93 %, un 94 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 %, un 99 % o un 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 o la SEQ ID NO: 21, que incluye modificaciones postraduccionales de las mismas. Una región variable que tiene al menos un 90 %, un 91 %, un 92 %, un 93 %, un 94 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % de identidad de secuencia puede contener sustituciones (por ejemplo, sustituciones conservativas), inserciones o eliminaciones con respecto a la secuencia de referencia, pero un anticuerpo anti-AGE que incluye esa secuencia retiene la capacidad de unirse al AGE. Las sustituciones, inserciones o eliminaciones pueden producirse en regiones fuera de la región variable.

30 De manera alternativa, el anticuerpo puede tener las regiones determinantes de complementariedad del anticuerpo anti-producto final de glicación de ratón disponible en el mercado generado contra la carboximetil lisina conjugada con hemocianina de lapa californiana (CML-KLH), el MAb de carboximetil lisina (Clon 318003) disponible de R&D Systems, Inc. (Minneapolis, MN; n.º de catálogo MAB3247).

35 El anticuerpo puede tener o puede incluir regiones constantes que permiten la destrucción de células diana por parte del sistema inmunitario de un sujeto.

40 También pueden usarse mezclas de anticuerpos que se unen a más de un tipo de AGE de proteínas modificadas por AGE.

45 También pueden usarse anticuerpos biespecíficos, que son anticuerpos anti-AGE dirigidos de dos epítomos diferentes. Dichos anticuerpos tendrán una región variable (o región determinante de complementariedad) de aquellos de un anticuerpo anti-AGE y una región variable (o región determinante de complementariedad) de un anticuerpo diferente.

50 Pueden usarse fragmentos de anticuerpo en lugar de anticuerpos completos. Por ejemplo, la inmunoglobulina G puede dividirse en fragmentos más pequeños mediante la digestión con enzimas. La digestión con papaína escinde el lado de extremo N de puentes disulfuro entre cadenas pesadas para producir fragmentos Fab. Los fragmentos Fab incluyen la cadena ligera y uno de los dos dominios de extremo N de la cadena pesada (también conocido como el fragmento Fd). La digestión con pepsina escinde el lado de extremo C de los puentes disulfuro entre cadenas pesadas para producir fragmentos F(ab')₂. Los fragmentos F(ab')₂ incluyen ambas cadenas ligeras y los dos dominios de extremo N unidos por puentes disulfuro. La digestión con pepsina también puede formar los fragmentos Fv (fragmento variable) y Fc (fragmento cristalizante). El fragmento Fv contiene los dos dominios variables de extremo N. El fragmento Fc contiene los dominios que interactúan con receptores de inmunoglobulina en células y con los elementos iniciales de la cascada de complemento. La pepsina también puede escindir la inmunoglobulina G antes del tercer dominio constante de la cadena pesada (C_H3) para producir un fragmento grande F(abc) y un fragmento pequeño pFc'. De manera alternativa, los fragmentos de anticuerpo pueden producirse de forma recombinante.

60 Si se desean anticuerpos adicionales, estos pueden producirse usando métodos bien conocidos. Por ejemplo, los anticuerpos policlonales (pAb) pueden generarse en un hospedador mamífero mediante una o más inyecciones de un inmunógeno, y si se desea, un adyuvante. Típicamente, el inmunógeno (y adyuvante) se inyecta en un mamífero mediante inyección subcutánea o intraperitoneal. El inmunógeno puede ser una proteína modificada por AGE de una célula, tales como AGE-antitrombina III, AGE-calmodulina, AGE-insulina, AGE-ceruloplasmina, AGE-colágeno, AGE-catepsina B, AGE-albúmina tales como AGE-albúmina de suero bovino (AGE-BSA), AGE- albúmina sérica humana y

5 ovalbúmina, AGE-cristalina, AGE-activador de plasminógeno, AGE-proteína de membrana plasmática endotelial, AGE-aldehído reductasa, AGE-transferrina, AGE-fibrina, AGE-SOD con cobre/zinc, AGE-apo B, AGE-fibronectina, AGE-ribosa pancreática, AGE-apo A-I y II, AGE-hemoglobina, AGE-Na⁺/K⁺-ATPasa, AGE-plasminógeno, AGE-mielina, AGE-lisozima, AGE-inmunoglobulina, AGE-proteína de transporte de glóbulos rojos Glu, AGE-β-N-acetil
 10 hexominasa, AGE-apo E, AGE-proteína de membrana de glóbulos rojos, AGE-aldosa reductasa, AGE-ferritina, AGE-espectrina de glóbulos rojos, AGE-alcohol deshidrogenasa, AGE-haptoglobina, AGE-tubulina, AGE-hormona tiroidea, AGE-fibrinógeno, AGE-β₂-microglobulina, AGE-sorbitol deshidrogenasa, AGE-α₁-antitripsina, AGE-carbonato deshidratasa, AGE-RNAsa, AGE-lipoproteína de baja densidad, AGE-hexoquinasa, AGE-apo C-I, AGE-RNAsa, AGE-hemoglobina tales como AGE-hemoglobina humana, AGE-albúmina tales como AGE-albúmina de suero bovino (AGE-BSA) y AGE-albúmina sérica humana, AGE-lipoproteína de baja densidad (AGE-LDL) y AGE-colágeno IV. Las células modificadas por AGE, tales como eritrocitos modificados por AGE, enteros, lisados o parcialmente digeridos, también pueden usarse como antígenos de AGE. Los ejemplos de adyuvantes incluyen completo de Freund, monofosforil Lípido A dicorinomicolato de trehalosa sintético, hidróxido de aluminio (alumbre), proteínas de choque térmico HSP 70 o HSP96, emulsión de escualeno que contiene monofosforil lípido A, α2-macroglobulina y sustancias tensioactivas, que incluyen emulsiones de aceite, polioles pleurónicos, polianiones y dinitrofenol. Para mejorar la respuesta inmunitaria, puede conjugarse un inmunógeno con un polipéptido que es inmunogénico en el hospedador, tales como hemocianina de lapa californiana (KLH), albúmina sérica, tiroglobulina bovina, toxina colérica, enterotoxina lábil, partículas de sílice o inhibidor de tripsina de soja. Un conjugado de inmunógeno preferido es AGE-KLH. De manera alternativa, pueden generarse pAbs en pollos, lo que produce moléculas de IgY.

20 Los anticuerpos monoclonales (mAb) también pueden generarse al inmunizar un hospedador o linfocitos de un hospedador, cosechar los linfocitos que secretan mAb (o potencialmente los secretan), fusionar esos linfocitos con células inmortalizadas (por ejemplo, células de mieloma), y seleccionar esas células que secretan el mAb deseado. Pueden usarse otras técnicas, tales como la técnica de hibridoma de EBV. Las técnicas para la generación de anticuerpos quiméricos mediante el corte y empalme de genes que codifican los dominios variables de anticuerpos en genes de los dominios constantes de la inmunoglobulina humana (u otro animal) dan como resultado "anticuerpos quiméricos" que son sustancialmente humanos (humanizados) o sustancialmente "izados" en otro animal (tales como gato, perro, caballo, camello o alpaca, ganado, oveja o cabra) a nivel de aminoácidos. Si se desea, los mAb pueden purificarse a partir del medio de cultivo o fluido de ascitis mediante procedimientos convencionales, tales como proteína A-sefarosa, cromatografía de hidroxilapatita, electroforesis en gel, diálisis, precipitación de sulfato de amonio o cromatografía de afinidad. De manera adicional, pueden generarse anticuerpos monoclonales humanos mediante la inmunización de ratones transgénicos que contienen loci trans humano de IgG de tercera copia y loci de Ig de ratón endógeno silenciado o mediante el uso de ratones transgénicos-humanos. La producción de anticuerpos monoclonales humanizados y fragmentos de estos también se puede generar a través de tecnologías de visualización de fagos.

35 Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualesquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares que son compatibles con la administración farmacéutica. Los ejemplos preferidos de dichos vehículos o diluyentes incluyen agua, solución salina, soluciones de Ringer y solución de dextrosa. También pueden incorporarse compuestos activos complementarios en las composiciones. Las soluciones y suspensiones usadas para la aplicación parenteral pueden incluir un diluyente estéril, tales como agua para inyección, solución salina, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos, antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. El pH puede ajustarse con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido sódico. La preparación parenteral puede colocarse en ampollas, jeringas desechables o frascos de dosis múltiples de vidrio o plástico.

50 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la inyección incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Diversos excipientes pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas de anticuerpos adecuados para la inyección. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, CREMOPHOR EL® (BASF; Parsippany, NJ) o solución salina amortiguada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y fluida de modo que se pueda administrar usando una jeringa. Dichas composiciones deben ser estables durante la fabricación y almacenamiento y se deben conservar contra la contaminación de microorganismos, tales como bacterias y hongos. Diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, y timerosal, pueden contener contaminación por microorganismos. Los agentes isotónicos tales como azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, y cloruro sódico pueden incluirse en la composición. Las composiciones que pueden retardar la absorción incluyen agentes tales como monoestearato de aluminio y gelatina. Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse mediante la incorporación de anticuerpos y, opcionalmente, otros componentes terapéuticos, en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con un ingrediente o una combinación de ingredientes, según sea necesario, seguido de esterilización. Los métodos de preparación de sólidos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles incluyen secado al vacío y liofilización para proporcionar un sólido.

65 Para la administración mediante inhalación, los anticuerpos pueden administrarse como un pulverizador en aerosol mediante un nebulizador o un recipiente presurizado que contiene un propulsor adecuado, por ejemplo, un gas tales

como dióxido de carbono. Los anticuerpos también pueden administrarse mediante inhalación como un polvo seco, por ejemplo, usando la plataforma de administración de fármacos inhalados iSPERSE™ (PULMATRIX, Lexington, Mass.). El uso de anticuerpos anti-AGE que son anticuerpos de pollo (IgY) puede ser no inmunogénico en una diversidad de animales, incluyendo seres humanos, cuando se administran mediante inhalación.

5 La aplicación tópica puede ser eficaz para cánceres y neoplasias potencialmente malignas presentes en la piel, por ejemplo, melanomas, queratosis seborreica y queratosis actínica. Las composiciones para la administración tópica pueden encontrarse en forma de cremas o lociones.

10 Un nivel de dosificación adecuado de cada tipo de anticuerpo generalmente será de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg; más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg, aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg o aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 o 5 a 50 mg/kg. Aunque cada tipo de anticuerpo puede administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día, tales como una vez o dos veces por día, los anticuerpos típicamente tienen una semivida *in vivo* prolongada. Por consiguiente, cada tipo de anticuerpo puede administrarse una vez, una vez a la semana, una vez cada dos o tres semanas, una vez al mes, o una vez cada 60 a 90 días.

20 Un sujeto que recibe administración de un anticuerpo anti-AGE puede analizarse para determinar si ha sido eficaz para tratar el cáncer mediante examen del paciente de la diseminación del cáncer a diferentes partes del cuerpo, particularmente en los ganglios linfáticos. Puede usarse cualquier prueba diagnóstica, tales como una biopsia, endoscopía, análisis de sangre o prueba de formación de imagen diagnóstica tales como rayos X o escaneo por TC. La prueba diagnóstica también puede incluir anticuerpos anti-AGE para la detección. La administración de anticuerpo y el análisis posterior pueden repetirse hasta que se logre el resultado terapéutico deseado. De manera similar, se puede analizar un sujeto para determinar si se ha tratado una neoplasia potencialmente maligna de manera eficaz mediante una reducción de tamaño, o desaparición, de la neoplasia.

30 Pueden crearse formas de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de dosificación. Las formas de dosificación unitaria se refieren a unidades físicamente separadas adecuadas como dosis únicas para tratar a un sujeto, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más tipos de anticuerpos en asociación con el vehículo farmacéutico necesario. Preferentemente, la forma de dosificación unitaria se encuentra en un recipiente sellado y es estéril.

35 Cualquier mamífero que pudiera desarrollar cáncer metastásico puede tratarse con los métodos descritos en el presente documento. Los seres humanos son un mamífero preferido para el tratamiento. Otros mamíferos que pueden tratarse incluyen ratones, ratas, cabras, ovejas, vacas, caballos y animales de compañía, tales como perros o gatos. Puede identificarse un sujeto que necesita tratamiento mediante el diagnóstico de un cáncer. Los cánceres que se someten particularmente a metástasis incluyen cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de colon, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer de cuello del útero, cáncer de vejiga, cáncer rectal, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer de boca y garganta, mieloma múltiple, cáncer de ovarios y cáncer de estómago. El tratamiento puede ser de pacientes que padecen cáncer metastásico. También puede administrarse el tratamiento a pacientes que tienen cáncer, pero antes de cualquier metástasis identificada, con el fin de evitar la metástasis. De manera similar, cualquier mamífero que pudiera desarrollar neoplasias potencialmente malignas se puede tratar con los métodos descritos en el presente documento. Los seres humanos son un mamífero preferido para el tratamiento. Otros mamíferos que pueden tratarse incluyen ratones, ratas, cabras, ovejas, vacas, caballos y animales de compañía, tales como perros o gatos. Puede identificarse un sujeto que necesita tratamiento mediante el diagnóstico de una neoplasia potencialmente maligna.

50 Un grupo de tratamiento particularmente preferido incluye sujetos que no pueden recibir tratamientos convencionales contra el cáncer tales como cirugía, terapia de radiación o quimioterapia. Un paciente con cáncer metastásico o en riesgo de metástasis del cáncer puede no ser capaz de someterse a determinados tratamientos contra el cáncer debido a otros diagnósticos, condiciones físicas o complicaciones. Por ejemplo, una mujer embarazada no puede recibir terapia de radiación debido al riesgo de dañar al feto. Es posible que los pacientes ancianos o debilitados, tales como los que experimentan caquexia del cáncer, no sean buenos candidatos para la cirugía debido al riesgo de no sobrevivir a un procedimiento invasivo. Es probable que los pacientes que ya tienen un sistema inmunitario comprometido o una infección crónica no puedan recibir quimioterapia ya que muchos fármacos de quimioterapia dañan el sistema inmunitario.

60 Los anticuerpos anti-AGE pueden usarse en los procesos de purificación celular, tales como inmunocribado e inmunoadsorción. Los procesos de purificación son útiles para aislar células deseables o no deseadas de los cultivos de tejidos, cultivos celulares o sangre. La purificación celular puede usarse en trasplantes, tales como trasplante de médula ósea, o transfusiones, tales como transfusión de sangre. La purificación celular es especialmente útil en el trasplante de células madre autólogas durante la quimioterapia para eliminar las células malignas metastásicas y concentrar las células madre beneficiosas. El inmunocribado o inmunoadsorción usando un anticuerpo anti-AGE puede aislar cáncer metastásico, de un cultivo de tejido, cultivo celular o muestra de sangre.

5 Los anticuerpos anti-AGE también pueden usarse para diagnosticar metástasis de cáncer. Un complejo inmunitario (también conocido como complejo de anticuerpo-antígeno) que incluye un anticuerpo anti-AGE unido a la célula cancerosa metastásica que expresa proteínas modificadas por AGE es un analito único que puede predecir o indicar un cáncer metastásico. La unión específica de los anticuerpos anti-AGE a las células cancerosas metastásicas pueden permitir la detección de metástasis de cáncer a niveles subclínicos. Los anticuerpos anti-AGE de diagnóstico pueden usarse para detectar células cancerosas metastásicas en circulación que presentan riesgo de metástasis en una nueva ubicación. De manera alternativa, los anticuerpos anti-AGE de diagnóstico pueden usarse para analizar células obtenidas de una ubicación específica para determinar la presencia de células cancerosas metastásicas. Una biopsia puede implicar recolectar células de una parte específica del cuerpo que presenta un riesgo conocido de acumulación de células cancerosas metastásicas, tales como los ganglios linfáticos, pulmones, hígado, cerebro o huesos, o de una parte del cuerpo donde se sospecha la presencia de metástasis debido a otros síntomas, tales como un bulto sospechoso. Los anticuerpos anti-AGE pueden usarse en cualquier método de diagnóstico que emplee anticuerpos para la detección de un analito de interés. Por ejemplo, puede detectarse un complejo inmunitario usando una técnica de formación de imagen adecuada después de colocar un marcador en los anticuerpos, tales como un marcador fluorescente o radiomarcador; usando técnicas citológicas tales como inmunofluorescencia, citometría de flujo o clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS, por sus siglas en inglés); usando técnicas bioquímicas tales como inmunoensayos, especialmente ensayos por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés), transferencia Western o inmunoprecipitación; o usando técnicas de purificación celular tales como el inmunocribado.

La Figura 2 ilustra un kit **200** para diagnosticar metástasis de cáncer. El kit puede incluir un anticuerpo anti-AGE **210**, un control **220** y, opcionalmente, un reactivo **230** para detectar el anticuerpo anti-AGE. El anticuerpo anti-AGE, el control y el reactivo opcional pueden proporcionarse en cualquier recipiente adecuado, tales como botellas, ampollas, envoltorios, tubos de ensayo, viales, matraces o jeringas. El anticuerpo anti-AGE y/o el reactivo puede estar marcado opcionalmente, tales como con un marcador fluorescente, un radiomarcador o partícula de oro. El control puede ser suero normal de un animal en el cual se elaboró el anticuerpo secundario, una solución que contiene una cantidad conocida de una proteína o péptido modificado por AGE o células fijas o conservadas que exhiben una modificación de AGE. Los ejemplos de reactivos para detectar el anticuerpo anti-AGE incluyen anticuerpos secundarios, tales como un anticuerpo policlonal anti-humano elaborado en un burro y marcado con rodamina. El kit puede alojarse opcionalmente en un recipiente **240**. El kit puede incluir opcionalmente instrucciones impresas **250**. Preferentemente, el contenido del kit es estéril y está listo para su uso.

El kit puede incluir opcionalmente un recipiente para alojar los ingredientes del kit. El recipiente puede estar hecho de un material rígido duradero, tales como plástico, o puede ser flexible, tales como una bolsa o caja blanda.

El kit puede incluir opcionalmente instrucciones para su uso. Las instrucciones pueden proporcionarse como instrucciones impresas o en formato electrónico, tales como en una memoria de bus de serie universal (USB, por sus siglas en inglés), en una tarjeta digital segura (SD, por sus siglas en inglés), o en un servidor en internet y a las que se puede acceder a través de un código de respuesta rápida (QR, por sus siglas en inglés).

Los kits pueden contener opcionalmente materiales o equipos de diagnóstico adicionales tales como tampones, fijadores, soluciones bloqueadoras, inhibidores de proteasa, sustratos para análisis tales como portaobjetos y/o cubreobjetos de microscopio, placas de microtitulación y reactivos de extracción celular tales como detergentes y soluciones detergentes.

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 1 se muestra a continuación:

ES 2 770 787 T3

```

      10      20      30      40      50
MNLILLITFV AAVAQVQLL QPGAELVKPG ASVKLACKAS GYLFTTYWMH

      60      70      80      90
WLKQRPGQGL EWIGEISPTN GRAYYNARFK SEATLTVDKS

     100     110     120     130
SNTAYMQLSS LTSEASAVYY CARAYGNYEF AYWGQGLVT

     140     150     160     170
VSVASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV

     180     190     200     210     220
TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH

     230     240     250     260
KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP

     270     280     290     300
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV

     310     320     330     340
HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS

     350     360     370     380     390
NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP

     400     410     420     430
SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK

     440     450     460
SRWQQGNVFS CSVMEALHN HYTKSLSLS PGK

```

5 Las posiciones 16-133 de la secuencia de aminoácidos anterior corresponde a la SEQ ID NO: 2. Las posiciones 46-50 de la secuencia de aminoácidos anterior corresponde a la SEQ ID NO: 41. Las posiciones 65-81 de la secuencia de aminoácidos anterior corresponde a la SEQ ID NO: 42. Las posiciones 114-122 de la secuencia de aminoácidos anterior corresponde a la SEQ ID NO: 43.

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 3 se muestra a continuación:

```

      10      20      30      40      50
MNLILLITFV AAVADVVM TQPLSLPVSL GDQASISCRS RQSLVNSNGN

      60      70      80      90     100
TFLQWYLQKP GQSPKLLIYK VSLRFSGVPD RFSGSGSGTD FTLKISRVEA

     110     120     130     140     150
EDLGLYFCSQ STHVPPTFGG GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA

     160     170     180     190
SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD

     200     210     220     230
STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEK

```

10 Las posiciones 16-128 de la secuencia de aminoácidos anterior corresponde a la SEQ ID NO: 4. Opcionalmente, el resto de arginina (Arg o R) en la posición 128 de la SEQ ID NO: 4 puede omitirse. Las posiciones 39-54 de la secuencia de aminoácidos anterior corresponde a la SEQ ID NO: 44. Las posiciones 70-76 de la secuencia de aminoácidos

ES 2 770 787 T3

anterior corresponde a la SEQ ID NO: 45. Las posiciones 109-117 de la secuencia de aminoácidos anterior corresponde a la SEQ ID NO: 46.

La secuencia de ADN que corresponde a la SEQ ID NO: 12 se muestra a continuación:

5

```
ATGGACCCCAAGGGCAGCCTGAGCTGGAGAATCCTGCTGTTCCCTGAGCCTGGC
CTTCGAGCTGAGCTACGGCCAGGTGCAGCTGCTGCAGCCAGGTGCCGAGCTC
GTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGCTGGCCTGCAAGGCTTCCGGCTACCTGTT
CACCACCTACTGGATGCACTGGCTGAAGCAGAGGCCAGGCCAGGGCCTGGAA
TGGATCGGCGAGATCTCCCCACCAACGGCAGAGCCTACTACAACGCCCGGTT
CAAGTCCGAGGCCACCCTGACCGTGGACAAGTCCTCCAACACCGCCTACATGC
AGCTGTCCTCCCTGACCTCTGAGGCCTCCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGCT
TACGGCAACTACGAGTTCGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACAGTGTC
TGTGGCTAAGACCACCCTCCCTCCGTGTACCCTCTGGCTCCTGGCTGTGGCG
ACACCACCGGATCCTCTGTGACCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGGCTACTTCCCT
GAGTCCGTGACCGTGACCTGGAACCTCCGGCTCCCTGTCCTCCTCCGTGCACAC
CTTTCCAGCCCTGCTGCAGTCCGGCCTGTACACCATGTCCTCCAGCGTGACAG
TGCCCTCCTCCACCTGGCCTTCCCAGACCGTGACATGCTCTGTGGCCACCCT
GCCTCTTCCACCACCGTGGACAAGAAGCTGGAACCCTCCGGCCCCATCTCCAC
CATCAACCCTTGCCCTCCCTGCAAAGAATGCCACAAGTGCCCTGCCCCCAACC
TGGAAGGCGGCCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCACCCAACATCAAGGACGTGCTG
ATGATCTCCCTGACCCCAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCGAGGA
CGACCCTGACGTGCAGATCAGTTGGTTCGTGAACAACGTGGAAGTGACACCCG
CCCAGACCCAGACACACAGAGAGGACTACAACAGCACCATCAGAGTGGTGTCT
ACCCTGCCCATCCAGCACCAGGACTGGATGTCCGGCAAAGAATTCAAGTGCAA
AGTGAACAACAAGGACCTGCCAGCCCCATCGAGCGGACCATCTCCAAGATCA
AGGGCCTCGTGCGGGCTCCCCAGGTGTACATTCTGCCTCCACCAGCCGAGCA
GCTGTCCCGGAAGGATGTGTCTCTGACATGTCTGGTCGTGGGCTTCAACCCCG
GCGACATCTCCGTGGAATGGACCTCCAACGGCCACACCGAGGAAAACCTACAAG
GACACCGCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTACTTCTACTCCAAGCT
GAACATGAAGACCTCCAAGTGGGAAAAGACCGACTCCTTCTCCTGCAACGTGC
GGCACGAGGGCCTGAAGAACTACTACCTGAAGAAAACCATCTCCCGGTCCCCC
GGCTAG
```

La secuencia de ADN que corresponde a la SEQ ID NO: 13 se muestra a continuación:

ES 2 770 787 T3

ATGGACCCCAAGGGCAGCCTGAGCTGGAGAATCCTGCTGTTCTGAGCCTGGC
CTTCGAGCTGAGCTACGGCCAGGTGCAGCTGCTGCAGCCAGGTGCCGAGCTC
GTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGCTGGCCTGCAAGGCTTCCGGCTACCTGTT
CACCACCTACTGGATGCACTGGCTGAAGCAGAGGCCAGGCCAGGGCCTGGAA
TGGATCGGCGAGATCTCCCCACCAACGGCAGAGCCTACTACAACGCCCGTT
CAAGTCCGAGGCCACCCTGACCGTGGACAAGTCCTCCAACACCGCCTACATGC
AGCTGTCTCCCTGACCTCTGAGGCCTCCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGCT
TACGGCAACTACGAGTTCGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTC
TGTGGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCAGCAGCAAG
AGCACCAGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCC
CCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCA
CACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTG
GTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA
CCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGC
GACAAGACCCACACCTGCCCTCCCTGCCCCGCCCCCGAGCTGCTGGGCGGAC
CCAGCGTGTTCCTGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGC
ACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGG
TGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAG
CCTCGGGAGGAGCAGTACAACTCCACCTACCGCGTGGTGGAGCGTGCTGACCG
TGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAA
CAAGGCCCTGCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAG
CCCCGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACCA
AGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACC
CTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
GACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGATGCACG
AGGCCCTGCACAACCACTACACCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCCGGATA
G

La secuencia de ADN que corresponde a la SEQ ID NO: 14 se muestra a continuación:

ES 2 770 787 T3

ATGGAGACCGACACCCTGCTGCTCTGGGTGCTGCTGCTCTGGGTGCCCCGGCT
CCACCGGAGACGTCGTGATGACCCAGACCCCTCTGTCCCTGCCTGTGTCTCTG
GGCGACCAGGCCTCCATCTCCTGCCGGTCTAGACAGTCCCTCGTGA ACTCAA
CGGCAACACCTTCCTGCAGTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCCAAGC
TGCTGATCTACAAGGTGTCCCTGCGGTTCTCCGGCGTGCCCGACAGATTTTCC
GGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGAAGCCGA
GGACCTGGGCCTGTACTTCTGCAGCCAGTCCACCCACGTGCCCCCTACATTTG
GCGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAACGGGCAGATGCTGCACCAACTGTATCC
ATCTTCCCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGC
TTCTTGAACA ACTTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGAAGATTGATGGC
AGTGAACGACAAAATGGCGTCTGAACAGTTGGACTGATCAGGACAGCAAAGA
CAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCCCTCACGTTGACCAAGGACGAGTATGAAC
GACATAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACAAGACATCAACTTCACCCATTG
TCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGTTGA

La secuencia de ADN que corresponde a la SEQ ID NO: 15 se muestra a continuación:

ATGGAGACCGACACCCTGCTGCTCTGGGTGCTGCTGCTCTGGGTGCCCCGGCT
CCACCGGAGACGTCGTGATGACCCAGACCCCTCTGTCCCTGCCTGTGTCTCTG
GGCGACCAGGCCTCCATCTCCTGCCGGTCTAGACAGTCCCTCGTGA ACTCAA
CGGCAACACCTTCCTGCAGTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCCAAGC
TGCTGATCTACAAGGTGTCCCTGCGGTTCTCCGGCGTGCCCGACAGATTTTCC
GGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGAAGCCGA
GGACCTGGGCCTGTACTTCTGCAGCCAGTCCACCCACGTGCCCCCTACATTTG
GCGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAACGGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGT
CATCTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGT
GCCTGCTGAACA ACTTCTACCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGA
CAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCC
AAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTA
CGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGC
CCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA

5

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 16 se muestra a continuación:

MDPKGSLSWRILLFSLAFELSYGQVQLLQPGAELVKPGASVKLACKASGYLFTTY
WMHWLKRPGQGLEWIGEISPTNGRAYYNARFKSEATLTVDKSSNTAYMQLSSLT
SEASAVYYCARAYGNYEFAYWGQGLTVTVSAKTTPPSVYPLAPGCGDTTGSSVT
LGCLVKGYFPESVTVTWN SGLSSSVHTFPALLQSGLYTMSSSVTVPSSTWPSQT
VTCVAHPASSTTVDKKLEPSGPISTINPCPPCKECHKCPAPNLEGGPSVFIFPPNIK
DVLMI SLTPKVT CVVVDVSEDDPDVQISW FVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTIRVVS
TLPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKDLPSPIERTISKIKGLVRAPQVYILPPPAEQLSRK
DVSLTCLVVG FNP GDISVEWTSNGHTEENYKDTAPVLDSDGSYFIYSKLN MKTSKW
EKTDSFSCNVRHEGLKNYYL KKTISRSPG*

ES 2 770 787 T3

5 El resto de alanina en la posición 123 de la secuencia de aminoácidos anterior puede reemplazarse opcionalmente con un resto de serina. El resto de tirosina en la posición 124 de la secuencia de aminoácidos anterior puede reemplazarse opcionalmente con un resto de fenilalanina. Las posiciones 25-142 de la secuencia de aminoácidos anterior corresponde a la SEQ ID NO: 20. La SEQ ID NO: 20 puede incluir opcionalmente sustituciones en las posiciones 123 y 124. La SEQ ID NO: 20 puede contener opcionalmente un resto de lisina adicional después del resto de valina terminal.

10 La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 17 se muestra a continuación:

MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGQVQLLQPGAELVKPGASVKLACKASGYLFTTY
WMHWLQKQRPQGQGLEWIGEISPTNGRAYNARFKSEATLTVDKSSNTAYMQLSSLT
SEASAVYYCARAYGNYEFAYWGQGLTVTVSVASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 18 se muestra a continuación:

15 METDTLLLWLLLWVPGSTGDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSRQSLVNSNGN
TFLQWYLQKPGQSPKLLIYKVSLRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGLYF
CSQSTHVPPTFGGGTKLEIKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNMFYPKDI
NVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCETHK
TSTSPIVKSFNRENC*

Las posiciones 21-132 de la secuencia de aminoácidos anterior corresponde a la SEQ ID NO: 21.

20 La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 19 se muestra a continuación:

METDTLLLWLLLWVPGSTGDVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSRQSLVNSNGN
TFLQWYLQKPGQSPKLLIYKVSLRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGLYF
CSQSTHVPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNMFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC*

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 22 se muestra a continuación:

ES 2 770 787 T3

10 20 30 40 50
 ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV
 60 70 80 90 100
 HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR
 110 120 130 140 150
 KCCVECPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVDVSHEDP
 160 170 180 190
 EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ
 200 210 220 230 240
 DWLNGKEYKC KVS NKGLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN
 250 260 270 280 290
 QVSLTCLVKG FYPSDISVEW ESNQPENNY KTTTPMLDSD GSFFLYSKLT
 300 310 320
 VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 23 es SYTMGVS.

5 La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 24 es TISSGGGSTYYPDSVKG.

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 25 es QGGWLPPFAX, donde X puede ser cualquier aminoácido de origen natural.

10 La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 26 es RASKSVSTSSRGYSYM.

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 27 es LVS NLES.

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 28 es QHIRELTRS.

15

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 29 es

MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYLFTTY
 WMHWVRQAPGQGLEWMGEISPTNGRAYYNQKFQGRVTMTVDKSTNTVYMELSS
 LRSEDTAVYYCARAYGNFYAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ
 TYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELKNQVSLT
 CLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
 VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG.

20 La secuencia de ADN que corresponde a la SEQ ID NO: 30 es

ES 2 770 787 T3

ATGGACCCCAAGGGCAGCCTGAGCTGGAGAATCCTGCTGTTCCCTGAGCCTGGC
CTTCGAGCTGAGCTACGGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG
AAGAAACCTGGCGCCTCCGTGAGGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGCTACCTGTTC
ACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAAT
GGATGGGCGAGATCTCCCTACCAACGGCAGAGCCTACTACAACAGAAATTCC
AGGGCAGAGTGACCATGACCGTGGACAAGTCCACCAACACCGTGTACATGGAA
CTGTCCTCCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCTAGAGCCTA
CGGCAACTACGATTCGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTCT
TGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGC
ACCAGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGGAAGGACTACTTCCCCGA
GCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACC
TCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGA
CCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACA
AGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAA
GACCCACACCTGCCCTCCCTGCCCCGCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCG
TGTTCCCTGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCC
GAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAGTT
CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGG
GAGGAGCAGTACAACTCCACCTACCGCGTGGTGGAGCGTGTGACCGTGTGCTGC
ACCAGGACTGGCTGAACGGCAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCC
CTGCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGG
AGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACAAGAACCAG
GTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACACTACAAGACCACCCCTCCCGTG
CTGGACAGCGACGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCC
CGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGTGACAGGAGGCCCTGC
ACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCCGGATAGTAA.

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 31 es

MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYLFTTY
WMHWVRQAPGQGLEWMGEISPTNGRAYYNAKFQGRVTMTVDKSTNTAYMELSS
LRSEDTAVYYCARAYGNYFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPVAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG.

5

La secuencia de ADN que corresponde a la SEQ ID NO: 32 es

ES 2 770 787 T3

ATGGACCCCAAGGGCAGCCTGAGCTGGAGAATCCTGCTGTTCTGAGCCTGGC
CTTCGAGCTGAGCTACGGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG
AAGAAACCTGGCGCCTCCGTGAGGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGCTACCTGTTC
ACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAAT
GGATGGGCGAGATCTCCCTACCAACGGCAGAGCCTACTACAACCAAATTCC
AGGGCAGAGTGACCATGACCGTGGACAAGTCCACCAACACCGCTTACATGGAA
CTGTCCTCCCTGCGGAGCGAGGACACCGCGTGTACTACTGCGCTAGAGCCTA
CGGCAACTACGATTGCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTC
TGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGC
ACCAGCGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGGAAGGACTACTTCCCCGA
GCCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACC
TTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGA
CCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACA
AGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAA
GACCCACACCTGCCCTCCCTGCCCGCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCG
TGTTCTGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACCCCC
GAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAGTT
CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGG
GAGGAGCAGTACAACCTCCACCTACCGCGTGGTGGAGCGTGTGACCGTGTG
ACCAGGACTGGCTGAACGGCAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCC
CTGCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGG
AGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCGCCAGCCGCGACGAGCTGACAAGAACCAG
GTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACACTACAAGACCACCCCTCCCGTG
CTGGACAGCGACGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCC
CGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCTGAGCTGCAGCGTGTGACGAGGCCCTGC
ACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCCGGATAGTAA.

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 33 es

MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYLFTTY
WMHWVRQAPGQGLEWMGEISPTNGRAYNAKFQGRVTMTVDKSINTAYMELSRL
RSDDTAVYYCARAYGNFYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTCPPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG.

5

La secuencia de ADN que corresponde a la SEQ ID NO: 34 es

ES 2 770 787 T3

ATGGACCCCAAGGGCAGCCTGAGCTGGAGAATCCTGCTGTTCCCTGAGCCTGGC
CTTCGAGCTGAGCTACGGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG
AAGAAACCTGGCGCCTCCGTGAGGTGTCCTGCAAGGTTCCGGCTACCTGTTT
ACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAAT
GGATGGGCGAGATCTCCCCTACCAACGGCAGAGCCTACTACAACCAAAATTCC
AGGGCAGAGTGACCATGACCGTGGACAAGTCCATCAACACCGCTTACATGGAA
CTGTCCAGACTGCGGAGCGATGACACCGCCGTGTACTACTGCGCTAGAGCCTA
CGGCAACTACGATTGCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCTC
TGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGC
ACCAGCGGCGGAACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGGAAGGACTACTTCCCCGA
GCCCCTGACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACC
TTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTGA
CCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACA
AGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAA
GACCCACACCTGCCCTCCCTGCCCGCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCG
TGTTCCCTGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCAACCCC
GAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAGTT
CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGG
GAGGAGCAGTACAACCTCCACCTACCGCGTGGTGGAGCGTGTGACCGTGTGTC
ACCAGGACTGGCTGAACGGCAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCC
CTGCCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGG
AGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCCCAGCCGCGACGAGCTGACAAGAACCAG
GTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACACTACAAGACCACCCCTCCCGTG
CTGGACAGCGACGCAGCTTCTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCC
CGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGTATGCACGAGGCCCTGC
ACAACCACTACACCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCCGATAGTAA.

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 35 es

METDTLLLWLLLWVPGSTGDVVMQSPVSLPVTLGQPASISCRSSQSLVNSNGNT
FLQWYQQRPGQSPRLLIYKVSRLRFSGVPDRFSGSGSDFTLTKISRVEADVGVY
CSQSTHVPPTFGGGTVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC.

5

La secuencia de ADN que corresponde a la SEQ ID NO: 36 es

ES 2 770 787 T3

ATGGAGACCGACACCCTGCTGCTCTGGGTGCTGCTGCTCTGGGTGCCCGGCT
CCACCGGAGACGTCGTGATGACCCAGTCCCCTCTGTCCCTGCCTGTGACCCTG
GGACAGCCTGCCTCCATCTCCTCAGATCCTCCCAGTCCCTCGTGAACCTCCAAC
GGCAACACCTTCCTGCAGTGGTATCAGCAGCGGCCTGGCCAGAGCCCCAGAC
TGCTGATCTACAAGGTGTCCCTGCGGTTCTCCGGCGTGCCCGACGATTTTCCG
GCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGAAGCCGAG
GACGTGGGCGTGTACTACTGCTCCCAGAGCACCCACGTGCCCCCTACATTTGG
CGGAGGCACCAAGTGGAAATCAAGCGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTC
TCTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGTG
CCTGCTGAACAATTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGGCAGTGAAGGTGGACA
ACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCCAA
GGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTAC
GAGAAGACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCC
CGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA.

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 37 es

METDLLLLWLLLWVPGSTGDVVMTQSPLSLPVTLLGQPASISCRSRQSLVNSNGN
TFLQWYQQRPGQSPRLLIYKVSRLRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY
YCSQSTHVPPTFGGGTVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC.

5

La secuencia de ADN que corresponde a la SEQ ID NO: 38 es

ATGGAGACCGACACCCTGCTGCTCTGGGTGCTGCTGCTCTGGGTGCCCGGCT
CCACCGGAGACGTCGTGATGACCCAGTCCCCTCTGTCCCTGCCTGTGACCCTG
GGACAGCCTGCCTCCATCTCCTCAGATCCAGGCAGTCCCTCGTGAACCTCCAAC
GGCAACACCTTCCTGCAGTGGTATCAGCAGCGGCCTGGCCAGAGCCCCAGAC
TGCTGATCTACAAGGTGTCCCTGCGGTTCTCCGGCGTGCCCGACGATTTTCCG
GCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGAAGCCGAG
GACGTGGGCGTGTACTACTGCTCCCAGAGCACCCACGTGCCCCCTACATTTGG
CGGAGGCACCAAGTGGAAATCAAGCGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTC
TCTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGTG
CCTGCTGAACAATTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGGCAGTGAAGGTGGACA
ACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCCAA
GGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTAC
GAGAAGACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCC
CGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA.

10

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 39 es

ES 2 770 787 T3

METDTLLLWLLLWPGSTGDVVMTQSPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVNSNGN
TFLQWYHQRPQGPPRLLIYKVSRLRFSGVPDRFSGSGAGKDFTLKISRVEADVGVY
YCSQSTHVPPTFGQGTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC.

La secuencia de ADN que corresponde a la SEQ ID NO: 40 es

ATGGAGACCGACACCCTGCTGCTCTGGGTGCTGCTGCTCTGGGTGCCCCGGCT
CCACCGGAGACGTGCTGATGACCCAGTCCCCTCTGTCCAGTCCTGTGACCCTG
GGACAGCCTGCCTCCATCTCCTCAGATCCTCCCAGTCCCTCGTGAACTCCAAC
GGCAACACCTTCTGCAGTGGTATCACCAGCGGCCTGGCCAGCTCCCAGACT
GCTGATCTACAAGGTGTCCCTGCGGTTCTCCGGCGTGCCCGACGATTTCCGG
CTCTGGCGCTGGCAAGGACTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGAAGCCGAG
GACGTGGGCGTGTACTACTGCTCCCAGAGCACCCACGTGCCCCCTACATTTGG
CCAGGGCACCAACTGAAATCAAGCGGACCGTGGCCGCCCCAGCGTGTTC
TCTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGTG
CCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGGCAGTGAAGGTGGACA
ACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCCAA
GGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTAC
GAGAAGACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCC
CGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTAA.

5

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 47 es

MGWTLVFLFLLSVTAGVHSQVQLLQPGAELVKPGASVKLACKASGYLFTTYWMHW
LKQRPQGQLEWIGEISPTNGRAYYNARFKSEATLTVDKSSNTAYMQLSSLTSEASA
VYYCARSFGNYEFAYWQGLVTVSVASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKEPKSCDKHTCTPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK.

10

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 48 es

ES 2 770 787 T3

MGWTLVFLFLLSVTAGVHSEVQLLESAGAEAKKPGASVKLSCKASGYLFTTYWMHW
VHQAPGQRLEWMGEISPTNGRAYYNARFKSRVTITVDKSASTAYMELSSLRSED
AVYYCARSFGNYEFAYWQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
NHNKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK.

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 49 es

MGWTLVFLFLLSVTAGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYLFTTYWMH
WVRQAPGQRLEWIGEISPTNGRAYYNARFKSRVTITRDTASTAYMELSSLRSED
AVYYCARSFGNYEFAYWQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
NHNKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK.

5

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 50 es

MGWTLVFLFLLSVTAGVHSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYLFTTYWMH
WVRQAPGQGLEWMGEISPTNGRAYYNARFKSRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED
TAVYYCARSFGNYEFAYWQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
VNHNKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK.

10

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 51 es

MGWTLVFLFLLSVTAGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCEASGYLFTTYWMH
WVRQAPGQGLEWMGEISPTNGRAYYNARFKSRVTITRDTSSINTAYMELSSRLRSD
TAVYYCARSFGNYEFAYWQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
VNHNKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK.

ES 2 770 787 T3

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 52 es

QVQLLQPGAELVKPGASVKLACKASGYLFTTYWMHWLQKRPQGQGLEWIGEISPTN
GRAYYNARFKSEATLTVDKSSNTAYMQLSSLTSEASAVYYCARSFGNYEFAYWGQ
GTLVTVSV.

5

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 53 es

EVQLLESGAEAKKPGASVKLSCKASGYLFTTYWMHWHQAPGQRLEWMGEISPT
NGRAYYNARFKSRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSFGNYEFAYWG
QGTLVTVSS.

10 La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 54 es

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYLFTTYWMHWVRQAPGQRLEWIGEISPT
NGRAYYNARFKSRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSFGNYEFAYWG
QGTLVTVSS.

15 La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 55 es

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYLFTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGEISP
TNGRAYYNARFKSRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSFGNYEFAYW
GQGTTLVTVSS.

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 56 es

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCEASGYLFTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGEISP
TNGRAYYNARFKSRVTITRDTSINTAYMELSLRSDDTAVYYCARSFGNYEFAYWG
QGTLVTVSS.

20

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 57 es

MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSRQSLVNSNGNT
FLQWYLQKPGQSPKLLIYKVSLRFSGVPDRFSGSGSDFTLKISRVEAEDLGLYF
CSQSTHVPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC.

25

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 58 es

MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCRSRQSLVNSNGNT
FLQWLQRRPGQPPRLIYKVSLRFSGVPDRFSGSGAGTDFLTISRVEAEDVGIYF
CSQSTHVPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC.

30 La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 59 es

MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSRQSLVNSNGNT
FLQWYLQKPGQSPQLLIYKVSLRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPEDVGVYY
CSQSTHVPPTFGGGTKVEVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC.

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 60 es

MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSRQSLVNSNGNT
FLQWFQQRPGQSPRRLIYKVSLRFSGVPDRFSGSGSDTDFTLRISRVEAEDVGLYY
CSQSTHVPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC.

5

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 61 es

MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSRQSLVNSNGNT
FLQWLLQKPGQPPQLLIYKVSLRFSGVFNRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGLYY
CSQSTHVPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC.

10

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 62 es

DVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWYLQKPGQSPKLLIYKV
SLRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGLYFCSQSTHVPPTFGGGTKLEIK.

15

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 63 es

DIVMTQTPLSLPVTLGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWLQQRPGQPPRLLIYKV
SLRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLTISRVEAEDVGIYFCSQSTHVPPTFGGGTKVEIK.

20

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 64 es

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWYLQKPGQSPQLLIYKV
SLRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPEDVGVYYCSQSTHVPPTFGGGTKVEV
K.

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 65 es

DVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWFQQRPGQSPRRLIYK
VSLRFSGVPDRFSGSGSDTDFTLRISRVEAEDVGLYYCSQSTHVPPTFGGGTKLEI
K.

25

La secuencia de aminoácidos de una letra que corresponde a la SEQ ID NO: 66 es

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSRQSLVNSNGNTFLQWLLQKPGQPPQLLIYKV
SLRFSGVFNRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCSQSTHVPPTFGGGTKVEIK.

30

Ejemplos

Ejemplo 1: Estudio *in vivo* de la administración del anticuerpo anti-producto final de glicación. Este ejemplo muestra que el anticuerpo anti-AGE que puede dirigirse a la célula tiene proteínas modificadas por AGE en la superficie celular. Aunque las células consideradas en este estudio son células senescentes, pueden considerarse como modelo de células cancerosas metastásicas.

Para examinar los efectos de un anticuerpo anti-producto final de glicación, el anticuerpo se administró al ratón envejecido CD1(ICR) (Charles River Laboratories), dos veces al día mediante inyección intravenosa, una vez a la semana, durante tres semanas (Días 1, 8 y 15), seguido de un período de 10 semanas sin tratamiento. El anticuerpo de prueba fue un anticuerpo anti-producto final de glicación de ratón disponible en el mercado generado contra la carboximetil lisina conjugada con hemocianina de lapa californiana, el MAb de carboximetil lisina (Clon 318003) disponible de R&D Systems, Inc. (Minneapolis, MN; n.º de catálogo MAB3247). Se utilizó una referencia de control de suero fisiológico en los animales de control.

Los ratones denominados “jóvenes” tenían 8 semanas de edad, mientras que los ratones denominados “viejos” tenían 88 semanas (\pm 2 días) de edad. No se observaron eventos adversos de la administración del anticuerpo. Los diferentes grupos de animales utilizados en el estudio se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Los diferentes grupos de animales utilizados en el estudio

N.º de grupo	Material de prueba	Ratones	Nivel de dosis ($\mu\text{g}/\text{gm}/\text{BID}/\text{semana}$)	Cantidad de animales	
				Estudio principal	Sin tratamiento
				Hembras	Hembras
1	Solución salina	Jóvenes	0	20	-
2	Solución salina	Viejos	0	20	20
3	Anticuerpo	Viejos	2,5	20	20
4	Ninguno	Viejos	0	20	pre
5	Anticuerpo	Viejos	5.0	20	20

= No aplicable, Pre = Subconjunto de animales sometidos a eutanasia antes del tratamiento se comienza la recolección de tejido adiposo.

Se cuantificó el ARNm de P16^{INK4a}, un marcador para las células senescentes, en el tejido adiposo de los grupos mediante qPCR en tiempo real. Los resultados se muestran en la Tabla 2. En la tabla $\Delta\Delta\text{Ct} = \Delta\text{Ct}$ Grupo de control promedio (2) – ΔCt Grupo experimental promedio (1 o 3 o 5); Veces de expresión = $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$.

Tabla 2. ARNm de P16^{INK4a} cuantificado en el tejido adiposo

Cálculo (no ajustado al Grupo 4: 5.59)	Grupo 2 vs Grupo 1		Grupo 2 vs Grupo 3		Grupo 2 vs Grupo 5	
	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 2	Grupo 5
ΔCt promedio	5,79	7,14	5,79	6,09	5,79	7,39
$\Delta\Delta\text{Ct}$	-1,35		-0,30		-1,60	
Veces de expresión	2,55		1,23		3,03	

La tabla anterior indica que los ratones viejos no tratados (Grupo de Control 2) expresan 2,55 veces más ARNm de p16^{INK4a} que los ratones jóvenes no tratados (Grupo de Control 1), tales como se esperaba. Esto se observó al comparar los ratones viejos no tratados del Grupo 2 sometidos a eutanasia el final del Día 85 de recuperación con los ratones jóvenes no tratados del Grupo 1 sometidos a eutanasia el final del Día 22 de tratamiento. Cuando se compararon los resultados de los ratones viejos no tratados del Grupo 2 con los resultados de los ratones viejos tratados del Grupo 3 sometidos a eutanasia el Día 85, se observó que el ARNm de p16^{INK4a} era 1,23 veces mayor en el Grupo 2 que en el Grupo 3. Por lo tanto, el nivel de la expresión del ARNm de p16^{INK4a} fue menor cuando los ratones viejos se trataron con 2,5 $\mu\text{g}/\text{gramo}/\text{BID}/\text{semana}$ del anticuerpo.

Cuando se compararon los resultados de los ratones viejos no tratados del Grupo 2 (Control) con los resultados de los ratones viejos tratados del Grupo 5 (5 $\mu\text{g}/\text{gramo}$) sometidos a eutanasia el Día 22, se observó que el ARNm de p16^{INK4a} era 3,03 veces mayor en el Grupo 2 (controles) que en el Grupo 5 (5 $\mu\text{g}/\text{gramo}$). Esta comparación indicó que los animales del Grupo 5 tuvieron menores niveles de expresión del ARNm de p16^{INK4a} cuando fueron tratados con 5,0 $\mu\text{g}/\text{gramo}/\text{BID}/\text{semana}$, lo que proporciona niveles de expresión del ARNm de p16^{INK4a} comparables a los de los ratones jóvenes no tratados (es decir, Grupo 1). A diferencia de los ratones del Grupo 3 (2,5 $\mu\text{g}/\text{gramo}$) que se sometieron a eutanasia al final del Día 85 de recuperación, los ratones del Grupo 5 se sometieron a eutanasia al final del Día 22 de

tratamiento.

Estos resultados indican que la administración del anticuerpo dio como resultado la destrucción de las células senescentes.

5 También se midió la masa del músculo gastrocnemio, para determinar el efecto de la administración del anticuerpo en la sarcopenia. Los resultados se presentan en la Tabla 3. Los resultados indican que la administración del anticuerpo aumentó la masa muscular en comparación con los controles, pero solo con la dosificación más elevada de 5,0 $\mu\text{g}/\text{g}/\text{BID}/\text{semana}$.

10 Tabla 3: Efecto de la administración del anticuerpo en la masa del músculo gastrocnemio

Grupo	Información Resumida	Peso absoluto del músculo gastrocnemio	Peso con respecto a la masa corporal del músculo gastrocnemio
1	Promedio	0,3291	1,1037
	SD	0,0412	0,1473
	N	20	20
2	Promedio	0,3304	0,7671
	SD	0,0371	0,1246
	N	20	20
3	Promedio	0,3410	0,7706
	SD	0,0439	0,0971
	N	19	19
5	Promedio	0,4074	0,9480
	SD	0,0508	0,2049
	N	9	9

15 Estos resultados demuestran que la administración de anticuerpos que se unen a los AGE de una célula dan como resultado la reducción de células que expresan p16^{Ink4a}, un biomarcador de senescencia. Los datos muestran que la reducción de células senescentes conduce directamente a un aumento en la masa muscular en ratones envejecidos. Estos resultados indican que la pérdida de masa muscular, un signo clásico de sarcopenia, puede tratarse mediante la administración de anticuerpos que se unen a los AGE de una célula. Los resultados sugieren que la administración de los anticuerpos sería eficaz para tratar las metástasis del cáncer al eliminar las células senescentes.

20 Ejemplo 2: Afinidad y cinética del anticuerpo de prueba

25 La afinidad y cinética del anticuerpo de prueba utilizado en el Ejemplo 1 se analizaron usando sal de trifluoroacetato de N α ,N α -bis(carboximetil)-L-lisina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) como sustrato modelo para una proteína modificada por AGE de una célula. Se realizó un análisis de interacción sin etiqueta en un BIACORE™ T200 (GE Healthcare, Pittsburgh, PA), usando un chip sensor CM5 de serie S (GE Healthcare, Pittsburgh, PA), con Fc1 fijado como blanco, y Fc2 inmovilizado con el anticuerpo de prueba (peso molecular de 150.000 Da). El tampón de ejecución era un tampón HBS-EP (HEPES 10 mM, NaCl 150 mM, EDTA 3 mM y P-20 al 0,05 %, pH de 7,4), a una temperatura de 25 °C. El software fue el software de evaluación BIACORE™ T200, versión 2.0. Se utilizó una referencia doble (Fc2-1 e inyección de tampón solo) en el análisis, y los datos se ajustaron a un modelo de unión de Langmuir 1:1.

30 Tabla 4: Configuración experimental de análisis de afinidad y cinética

Asociación y disociación	
Trayectoria de flujo	Fc1 y Fc2
Velocidad de flujo ($\mu\text{l}/\text{min.}$)	30
Tiempo de asociación (s)	300
Tiempo de disociación (s)	300
Concentración de la muestra (μM)	20 – 5 – 1,25 (x2) – 0,3125 – 0,078 - 0

35 Una gráfica de la respuesta en función del tiempo se ilustra en la Figura 1. Se determinaron los siguientes valores del

análisis: k_a (1/Ms) = $1,857 \times 10^3$; k_d (1/s) = $6,781 \times 10^{-3}$; K_D (M) = $3,651 \times 10^{-6}$; $R_{m\acute{a}x}$ (RU) = 19,52; y $\text{Chi}^2 = 0,114$. Dado que el valor de Chi^2 del ajuste es menor que 10 % de $R_{m\acute{a}x}$, el ajuste es fiable.

Ejemplo 3: Construcción y producción del anticuerpo de IgG2b anti-AGE murino y anticuerpo de IgG1 anti-AGE quimérico

Se prepararon anticuerpos anti-AGE quiméricos humanos y murinos. La secuencia de ADN de la cadena pesada del anticuerpo de IgG2b anti-AGE murino se muestra en la SEQ ID NO: 12. La secuencia de ADN de la cadena pesada del anticuerpo de IgG1 anti-AGE humano quimérico se muestra en la SEQ ID NO: 13. La secuencia de ADN de la cadena ligera kappa del anticuerpo anti-AGE murino se muestra en la SEQ ID NO: 14. La secuencia de ADN de la cadena ligera kappa del anticuerpo anti-AGE humano quimérico se muestra en la SEQ ID NO: 15. Las secuencias génicas se sintetizaron y se clonaron en vectores de mamíferos de alta expresión. Las secuencias se optimizaron mediante codones. Las construcciones completadas se confirmaron mediante secuencias antes de proceder a la transfección.

Se sembraron células HEK293 en un matraz de agitación un día antes de la transfección y se cultivaron usando un medio sin suero definido químicamente. Las construcciones de expresión de ADN se transfectaron de forma transitoria en 0,03 litros de células HEK293 en suspensión. Después de 20 horas, las células se muestrearon para obtener las viabilidades y conteos de células viables, y se midieron las titulaciones (Octet QKe, ForteBio). Se tomaron lecturas adicionales a través de las cadenas de producción de transfección transitoria. Los cultivos se cosecharon el día 5 y se midió la densidad celular, viabilidad y titulación de una muestra adicional para cada uno.

El medio acondicionado para anticuerpos anti-AGE murino y quimérico se cosechó y se clarificó de las cadenas de producción de transfección transitoria mediante centrifugación y filtración. Los sobrenadantes se colocaron en una columna de Proteína A y eluyeron con un tampón de bajo pH. Se realizó la filtración usando un filtro de membrana de 0,2 μm antes de separar en alícuotas. Después de la purificación y filtración, se calcularon las concentraciones de proteína de la OD280 y el coeficiente de extinción. Se muestra un resumen de los rendimientos y alícuotas en la Tabla 5:

Tabla 5. Rendimientos y alícuotas

Proteína	Concentración (mg/ml)	Volumen (ml)	N.º de viales	Rendimiento total (mg)
Anti-AGE murina	0,08	1,00	3	0,24
Anti-AGE quimérica	0,23	1,00	3	0,69

La pureza del anticuerpo se evaluó mediante análisis de dodecil sulfato sódico de electroforesis capilar (CE-SDS) usando LabChip® GXII (PerkinElmer).

Ejemplo 4: Unión de anticuerpos anti-AGE murino (original) y quimérico

La unión de los anticuerpos anti-AGE murino (original) y quimérico descritos en el Ejemplo 3 se investigó mediante ELISA de unión directa. Un anticuerpo anti-carboximetil lisina (CML) (R&D Systems, MAB3247) se utilizó como control. CML se conjugó con KLH (CML-KLH) y tanto CML como CML-KLH se recubrieron durante la noche en una placa de ELISA. Se utilizó Fc anti-ratón de HRP-cabra para detectar los anticuerpos anti-AGE de control y murino (original). Se utilizó Fc anti-humano de HRP-cabra para detectar el anticuerpo anti-AGE quimérico.

Los antígenos se diluyeron hasta 1 $\mu\text{g/ml}$ en 1x tampón de fosfato a pH 6,5. Una placa de ELISA de microtitulación de 96 pocillos se recubrió con 100 $\mu\text{l/pocillo}$ del antígeno diluido y se dejó reposar a 4 °C durante la noche. La placa se bloqueó con 1x PBS, BSA al 2,5 % se dejó reposar durante 1-2 horas la mañana siguiente a temperatura ambiente. Las muestras de anticuerpo se prepararon en diluciones en serie con 1x PBS, BSA al 1 % con la concentración de partida de 50 $\mu\text{g/ml}$. Los anticuerpos secundarios se diluyeron 1:5000. Se aplicaron 100 μl de las diluciones de anticuerpo a cada pocillo. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 0,5-1 hora en un agitador de microplacas. La placa se lavó 3 veces con 1x PBS. Se aplicaron 100 $\mu\text{l/pocillo}$ del anticuerpo secundario Fc anti-humano de cabra conjugado con HRP diluido a los pocillos. La placa se incubó durante 1 hora en un agitador de microplacas. Luego la placa se lavó 3 veces con 1x PBS. Se agregaron 100 μl de sustrato de TMB de HRP a cada pocillo para desarrollar la placa. Después del transcurso de 3-5 minutos, la reacción finalizó al agregar 100 μl de HCl 1N. Se realizó un segundo ELISA de unión directa solamente con recubrimiento de CML. La absorbancia a DO450 se leyó usando un lector de microplacas.

Los datos en bruto de absorbancia a DO450 para ELISA de CML y CML-KLH se muestran en el mapa de placa a continuación. Se utilizaron 48 de los 96 pocillos en la placa de pocillos. Los pocillos en blanco en el mapa de placa indican pocillos no usados.

Mapa de placa de ELISA de CML y CML-KLH:

Conc. (ug/ml)	1	2	3	4	5	6	7
50	0,462	0,092	0,42		1,199	0,142	1,852
16,67	0,312	0,067	0,185		0,31	0,13	0,383
5,56	0,165	0,063	0,123		0,19	0,115	0,425
1,85	0,092	0,063	0,088		0,146	0,099	0,414
0,62	0,083	0,072	0,066		0,108	0,085	0,248
0,21	0,075	0,066	0,09		0,096	0,096	0,12
0,07	0,086	0,086	0,082		0,098	0,096	0,098
0	0,09	0,085	0,12		0,111	0,083	0,582
	R&D control positivo	Anti-AGE original	Anti-AGE quimérico		R&D control positivo	Anti-AGE original	Anti-AGE quimérico
	Recubrimiento de CML-KLH				Recubrimiento de CML		

Los datos en bruto de absorbancia a DO450 para ELISA solo de CML se muestran en el mapa de placa a continuación. Se usaron 24 de los 96 pocillos en la placa de pocillos. Los pocillos en blanco en el mapa de placa indican pocillos no utilizados.

5

Mapa de placa de ELISA solo de CML:

Conc. (ug/ml)	1	2	3	4	5	6	7
50	1,913	0,165	0,992				
16,66667	1,113	0,226	0,541				
5,555556	0,549	0,166	0,356				
1,851852	0,199	0,078	0,248				
0,617284	0,128	0,103	0,159				
0,205761	0,116	0,056	0,097				
0,068587	0,073	0,055	0,071				
0	0,053	0,057	0,06				
	R&D control positivo	Anti-AGE original	Anti-AGE quimérico				

10 Los anticuerpos anti-AGE de control y quimérico mostraron unión tanto a CML como a CML-KLH. El anticuerpo anti-AGE murino (original) mostró unión muy débil a nula a CML o CML-KLH. Los datos de ELISA repetidos confirman la unión del anti-AGE de control y quimérico a CML. Todos los controles de tampón mostraron una señal negativa.

15 Ejemplo 5: Anticuerpos humanizados

Se diseñaron anticuerpos humanizados mediante la creación de múltiples secuencias híbridas que fusionan partes selectas de la secuencia de anticuerpo original (ratón) con las secuencias de marco humanas. Se identificaron marcos aceptores en función de la identidad de secuencia general a lo largo del marco, coincidencia de posición de interfaz, posiciones canónicas de CDR con clasificación similar y presencia de sitios de N-glicosilación deberían eliminarse. Tres cadenas ligeras humanizadas y tres cadenas pesadas humanizadas se diseñaron en función de dos marcos aceptores humanos de cadena ligera y pesada diferentes. Las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesadas se muestran en las SEQ ID NO: 29, 31 y 33, que están codificadas por las secuencias de ADN mostradas en las SEQ ID NO: 30, 32 y 34, respectivamente. Las secuencias de aminoácidos de las cadenas ligeras se muestran en las SEQ ID NO: 35, 37 y 39, que están codificadas por las secuencias de ADN mostradas en las SEQ ID NO: 36, 38 y 40, respectivamente. Las secuencias humanizadas se analizaron de forma metódica visualmente y mediante modelado informático para aislar las secuencias que más probablemente retendrían la unión al antígeno. El objetivo es maximizar la cantidad de secuencia humana en los anticuerpos humanizados finales y al mismo tiempo retener la especificidad de anticuerpo. Las cadenas humanizadas ligera y pesada podrían combinarse para crear nueve anticuerpos variantes completamente humanizados.

30 Se analizaron las tres cadenas pesadas y las tres cadenas ligeras para determinar su carácter humano. Las puntuaciones del carácter humano del anticuerpo se calcularon de acuerdo con el método descrito en Gao, S. H., et

5 al., "Monoclonal antibody humanness score and its applications", BMC Biotechnology, 13:55 (5 de julio de 2013). El puntaje del carácter humano representa cuán humana parece una secuencia de región variable de anticuerpo. Para las cadenas pesadas una puntuación de 79 o mayor indica que presenta aspecto humano; para las cadenas ligeras una puntuación de 86 o mayor indica que presenta aspecto humano. El carácter humano de las tres cadenas pesadas, las tres cadenas ligeras, una cadena pesada original (ratón) y una cadena ligera original (ratón) se muestra a continuación en la Tabla 6:

Tabla 6: Carácter humano del anticuerpo

Anticuerpo	Carácter humano (Marco + CDR)
Cadena pesada original (ratón)	63,60
Cadena pesada 1 (SEQ ID NO: 29)	82,20
Cadena pesada 2 (SEQ ID NO: 31)	80,76
Cadena pesada 3 (SEQ ID NO: 33)	81,10
Cadena ligera original (ratón)	77,87
Cadena ligera 1 (SEQ ID NO: 35)	86,74
Cadena ligera 2 (SEQ ID NO: 37)	86,04
Cadena ligera 3 (SEQ ID NO: 39)	83,57

10 Se construyeron genes de anticuerpo de longitud completa al sintetizar primero las secuencias de región variable. Las secuencias se optimizaron para su expresión en células de mamífero. Estas secuencias de región variable después se clonaron en vectores de expresión que ya contienen dominios Fc humanos; para la cadena pesada, se utilizó la IgG1.

15 La producción a poca escala de anticuerpos humanizados se realizó mediante la transfección de plásmidos para las cadenas pesada y ligera en células HEK293 en suspensión usando medio químicamente definido sin suero. Se purificaron anticuerpos enteros en el medio acondicionado usando el medio de Proteína A MabSelect SuRe (GE Healthcare).

20 Se produjeron nueve anticuerpos humanizados de cada combinación de las tres cadenas pesadas que tienen las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 29, 31 y 33 y tres cadenas ligeras que tienen las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 35, 37 y 39. También se preparó un anticuerpo original quimérico de comparación. Los anticuerpos y sus titulaciones respectivas se muestran a continuación en la Tabla 7:

25 Tabla 7: Titulaciones de anticuerpo

Anticuerpo	Titulación (mg/L)
Original quimérico	23,00
SEQ ID NO: 29 + SEQ ID NO: 35	24,67
SEQ ID NO: 29 + SEQ ID NO: 37	41,67
SEQ ID NO: 29 + SEQ ID NO: 39	29,67
SEQ ID NO: 31 + SEQ ID NO: 35	26,00
SEQ ID NO: 31 + SEQ ID NO: 37	27,33
SEQ ID NO: 31 + SEQ ID NO: 39	35,33
SEQ ID NO: 33 + SEQ ID NO: 35	44,00
SEQ ID NO: 33 + SEQ ID NO: 37	30,33
SEQ ID NO: 33 + SEQ ID NO: 39	37,33

30 Puede evaluarse la unión de los anticuerpos humanizados, por ejemplo, mediante ELISA de unión dependiente de la dosis o ensayo de unión basado en células.

Ejemplo 6 (profético): destrucción de células cancerosas metastásicas y tratamiento de cáncer metastásico

35 Los agregados de células de cáncer de ovario humanas (Creative BioArray, Shirley, NY) se inoculan i.p. en dos grupos (A y B) de ratones prkdcscid (SCID) con deficiencia de células T y B, específicamente ratones NSG disponibles de Jackson Laboratories (Farmington, CT). El Grupo A es un grupo de control al que se le inyectó suero fisiológico por vía intravenosa y al Grupo B se le inyectó por vía intravenosa 5 µg por gramo por ratón de cualquiera de los anticuerpos

monoclonales anti-AGE descritos.

80 días después de la inoculación con células cancerosas, los ratones de ambos Grupos A y B se someten a examen general e histológico. Los ratones del grupo B tratados con anticuerpo tienen significativamente menos focos metastásico que los ratones de control del Grupo A.

Ejemplo 6: Estudio *in vivo* de la administración del anticuerpo monoclonal de carboximetil lisina

Se investigó el efecto del anticuerpo de carboximetil lisina en el crecimiento tumoral, el potencial metastásico y la caquexia. Se realizaron estudios *in vivo* en ratones usando un modelo tumoral de cáncer de mama murino. Los ratones hembras BALB/c (BALB/cAnNCrl, Charles River) tenían once semanas de edad el Día 1 del estudio.

Se cultivaron células tumorales de mama murinas 4T1 (ATCC CRL-2539) en medio RPMI 1640 que contiene suero fetal bovino al 10 %, glutamina 2 mM, 25 µg/ml de gentamicina, 100 unidades/ml de penicilina G Na y 100 µg/ml de sulfato de estreptomina. Las células tumorales se mantuvieron en frascos de cultivo de tejido en una incubadora humidificada a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 % y aire al 95 %.

Las células de cáncer de mama cultivadas después se implantaron en los ratones. Se cosecharon células 4T1 durante el crecimiento de fase logarítmica y se volvieron a suspender en solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una concentración de 1×10^6 células/ml el día del implante. Los tumores se iniciaron mediante implante subcutáneo de 1×10^5 células 4T1 (0,1 ml de suspensión) en el flanco derecho de cada animal de prueba. Los tumores se monitorizaron a medida que sus volúmenes se aproximaban a un intervalo objetivo de 80–120 mm³. El volumen tumoral se determinó usando la fórmula: volumen tumoral = (ancho del tumor)²(longitud del tumor)/2. Se aproximó el peso tumoral usando la suposición de que 1 mm³ de volumen tumoral tiene un peso de 1 mg. Trece días después del implante, indicado como Día 1 del estudio, los ratones se clasificaron en cuatro grupos (n=15/grupo) con volúmenes tumorales individuales que varían de 108 a 126 mm³ y un volumen tumoral medio de 112 mm³. Los cuatro grupos de tratamiento se muestran en la Tabla 8 a continuación:

Tabla 8: Grupos de tratamiento

Grupo	Descripción	Agente	Dosificación (µg/kg)
1	Control	solución salina amortiguada con fosfato (PBS)	N/A
2	Dosis baja	anticuerpo monoclonal de carboximetil lisina	5
3	Dosis elevada	anticuerpo monoclonal de carboximetil lisina	10
4	Solo observación	Ninguno	N/A

Se usó un anticuerpo monoclonal de carboximetil lisina como el agente terapéutico. Se obtuvieron 250 mg del anticuerpo monoclonal de carboximetil lisina de R&D Systems (Minneapolis, MN). Las soluciones de dosificación del anticuerpo monoclonal de carboximetil lisina se prepararon a 1 y 0,5 mg/ml en un vehículo (PBS) para proporcionar las dosificaciones activas de 10 y 5 µg/g, respectivamente, en un volumen de dosificación de 10 ml/kg. Las soluciones de dosificación se almacenaron a 4 °C protegidas de la luz.

Todos los tratamientos se administraron por vía intravenosa (i.v.) dos veces al día durante 21 días, excepto el Día 1 del estudio donde a los ratones se le administró una dosis. El Día 19 del estudio, se cambió de dosificación i.v. a dosificación intraperitoneal (i.p.) para aquellos animales que no podían recibir dosis i.v. debido a degradación de la vena de la cola. El volumen de dosificación fue 0,200 ml por 20 gramos de peso corporal (10 ml/kg), y se ajustó al peso corporal de cada animal individual.

El estudio continuó durante 23 días. Los tumores se midieron usando calibres dos veces por semana. Los animales se pesaron diariamente los Días 1–5, luego dos veces por semana hasta la finalización del estudio. También se observaron los ratones para determinar cualquier efecto secundario. Se definió la toxicidad aceptable como un descenso de peso corporal promedio grupal de menos del 20 % durante el estudio y no más de 10 % de muertes relacionadas con el tratamiento. La eficacia del tratamiento se determinó usando datos del día final del estudio (Día 23).

La capacidad del anticuerpo anti-carboximetil lisina de inhibir el crecimiento tumoral se determinó al comparar el volumen tumoral mediano (MTV, por sus siglas en inglés) para los Grupos 1-3. El volumen tumoral se midió tales como se describió anteriormente. El porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (% de TGI) se definió como la diferencia entre el MTV del grupo de control (Grupo 1) y el MTV del grupo tratado con fármaco, expresado como un porcentaje del MTV del grupo de control. El % de TGI puede calcularse de acuerdo con la fórmula: % de TGI = $(1 - \text{MTV}_{\text{tratado}}/\text{MTV}_{\text{control}}) \times 100$. La Figura 3 ilustra una gráfica del volumen tumoral normalizado durante el curso de un estudio *in vivo* que investiga el efecto de un anticuerpo anti-AGE en el crecimiento tumoral, el potencial metastásico y la caquexia.

La capacidad del anticuerpo anti-carboximetil lisina de inhibir la metástasis del cáncer se determinó al comparar los focos del cáncer de pulmón para los Grupos 1-3. El porcentaje de inhibición (% de inhibición) se definió como la diferencia entre el conteo medio de focos metastásicos del grupo de control y el conteo medio de focos metastásicos de un grupo tratado con fármaco, expresado como un porcentaje del conteo medio de focos metastásicos del grupo de control. El % de inhibición puede calcularse de acuerdo con la siguiente fórmula: % de inhibición = $(1 - \text{recuento medio de focos}_{\text{tratados}} / \text{recuento medio de focos}_{\text{control}}) \times 100$.

La capacidad del anticuerpo anti-carboximetil lisina de inhibir la caquexia se determinó al comparar los pesos de los pulmones y músculos gastrocnemio para los Grupos 1-3. Los pesos del tejido también se normalizaron a 100 g de peso corporal. La Figura 4 ilustra una gráfica del peso corporal normalizado de los ratones durante el curso de un estudio *in vivo* que investiga el efecto de un anticuerpo anti-AGE en el crecimiento tumoral, el potencial metastásico y la caquexia.

La efectividad del tratamiento también se evaluó mediante la incidencia y la magnitud de las respuestas de regresión observadas durante el estudio. El tratamiento puede provocar una regresión parcial (PR) o regresión completa (CR) del tumor en un animal. En una respuesta de PR, el volumen tumoral fue 50 % o menos del volumen en el Día 1 en tres mediciones consecutivas durante el curso del estudio, e igual o mayor que 13,5 mm³ en una o más de estas tres mediciones. En una respuesta de CR response, el volumen tumoral fue menor que 13,5 mm³ en tres mediciones consecutivas durante el curso del estudio.

El análisis estadístico se llevó a cabo usando Prism (GraphPad) para Windows 6.07. Los análisis estadísticos de las diferencias entre los volúmenes tumorales medios (MTV) del Día 23 de dos grupos se lograron usando la prueba *U* de Mann-Whitney. Las comparaciones de focos metastásicos se evaluaron mediante ANOVA-Dunnnett. Los pesos de tejido normalizado se compararon mediante ANOVA. Se realizaron análisis estadísticos de dos colas con nivel de significancia *P* = 0,05. Los resultados se clasificaron como estadísticamente significativos o no estadísticamente significativos.

Los resultados del estudio se muestran a continuación en la Tabla 9:

Tabla 9: Resultados

Grupo	MTV (mm ³)	% de TGI	Focos del pulmón	% de inhibición	PR	CR	Peso del Gas-troc./Normalizado (mg)	Peso del pulmón/normalizado (mg)
1	1800	N/A	70.4	N/A	0	0	353,4/19,68	2799,4/292,98
2	1568	13 %	60.3	14 %	0	0	330,4/21,62	2388,9/179,75
3	1688	6 %	49.0	30 %	0	0	398,6/24,91	2191,6/214,90

Todos los regímenes de tratamiento se toleraron de manera aceptable sin muertes relacionadas con el tratamiento. Las únicas muertes animales fueron muertes no relacionadas con el tratamiento debido a metástasis. El % de TGI tuvo una tendencia hacia la significancia (*P* > 0,05, Mann-Whitney) para el grupo de tratamiento con 5 µg/g (Grupo 2) y 10 µg/g (Grupo 3). El % de inhibición tuvo una tendencia hacia la significancia (*P* > 0,05, ANOVA-Dunnnett) para el grupo de tratamiento con 5 µg/g. El % de inhibición fue estadísticamente significativo (*P* ≤ 0,01, ANOVA-Dunnnett) para el grupo de tratamiento con 10 µg/g. La capacidad del anticuerpo de carboximetil lisina para tratar la caquexia tuvo una tendencia hacia la significancia (*P* > 0,05, ANOVA) en función de una comparación de los pesos de órganos del pulmón y gastrocnemio entre los grupos de tratamiento y el grupo de control. Los resultados indican que la administración de un anticuerpo monoclonal anti-carboximetil lisina puede reducir la metástasis del cáncer.

Ejemplo 7: Diagnóstico de cáncer metastásico (profético)

Un paciente con cáncer de mama exhibe ganglios linfáticos agrandados. Una oncóloga sospecha que el cáncer de mama ha hecho metástasis en sus ganglios linfáticos. La oncóloga obtiene una muestra de sangre así como también una biopsia de uno de sus ganglios linfáticos agrandados. Las células de la muestra de sangre y la biopsia se analizan para determinar la presencia de células cancerosas modificadas por AGE usando un kit que contiene un anticuerpo anti-AGE con etiqueta fluorescente y un control. La prueba de diagnóstico indica la presencia de células cancerosas modificadas por AGE en circulación en la sangre del paciente así como también la presencia de células cancerosas de cáncer de mama metastásico en los ganglios linfáticos. Una segunda tinción de las células para determinar la presencia de la nucleolina de superficie celular, un marcador de cáncer conocido, tales como se describe en la patente estadounidense n.º 7.541.150 concedida a Miller et al. confirma la presencia de células cancerosas.

Referencias

1. Publicación de solicitud internacional n.º WO 2009/143411 concedida a Gruber (26 Nov. 2009).
2. Patente estadounidense n.º 5.702.704 de concedida a Bucala (emitida el 30 de diciembre de 1997).

3. Patente estadounidense n.º 6.380.165 concedida a Al-Abed et al. (emitida el 30 de abril de 2002).
4. Patente estadounidense n.º 6.387.373 concedida a Wright et al. (emitida el martes, 14 de mayo de 2002).
5. Patente estadounidense n.º 4.217.344 concedida a Vanlerberghe et al. (emitida el martes, 12 de agosto de 1980).
6. Patente estadounidense n.º 4.917.951 de concedida a Wallach (emitida el 17 de abril de 1990).
7. Patente estadounidense n.º 4.911.928 de concedida a Wallach (emitida el martes, 27 de marzo de 1990).
8. Publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US 2010/226932 concedida a Smith et al. (9 de setiembre de 2010).
9. Ando K, et al., "Membrane Proteins of Human Erythrocytes Are Modified by Advanced Glycation End Products During Aging in the Circulation," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 258, 123-27 (1999).
10. Lindsey JB, et al., "Receptor For Advanced Glycation End-Products (RAGE) and soluble RAGE (sRAGE): Cardiovascular Implications," *Diabetes Vascular Disease Research*, Vol. 6(1), 7-14, (2009).
11. Bierhaus A, "AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept," *Cardiovasc Res*, Vol. 37(3), 586-600 (1998).
12. Meuter A., et al. "Markers of cellular senescence are elevated in murine blastocysts cultured in vitro: molecular consequences of culture in atmospheric oxygen" *J Assist Reprod Genet.* 10 de agosto de 2014. [Pub. elec. antes de versión impresa].
13. Baker, D.J. et al., "Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders", *Nature*, vol. 479, pp. 232-236, (2011).
14. Jana Hadrabová, et al. "Chicken immunoglobulins for prophylaxis: Effect of inhaled antibodies on inflammatory parameters in rat airways" *Journal of Applied Biomedicine* (en prensa; disponible en línea el 5 de mayo de 2014).
15. Vlassara, H. et al., "High-affinity-receptor-mediated Uptake and Degradation of Glucose-modified Proteins: A Potential Mechanism for the Removal of Senescent Macromolecules", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 82, 5588, 5591 (1985).
16. Roll, P. et al., "Anti-CD20 Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis", *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 58, No. 6, 1566-1575 (2008).
17. Kajstura, J. et al., "Myocyte Turnover in the Aging Human Heart", *Circ. Res.*, Vol. 107(11), 1374-86, (2010).
18. de Groot, K. et al., "Vascular Endothelial Damage and Repair in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis", *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 56(11), 3847, 3847 (2007).
19. Manesso, E. et al., "Dynamics of β -Cell Turnover: Evidence for β -Cell Turnover and Regeneration from Sources of β -Cells other than β -cell Replication in the HIP Rat", *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, Vol. 297, E323, E324 (2009).
20. Kirstein, M. et al., "Receptor-specific Induction of Insulin-like Growth Factor I in Human Monocytes by Advanced Glycosylation End Product-modified Proteins", *J. Clin. Invest.*, Vol. 90, 439, 439-440 (1992).
21. Murphy, J. F., "Trends in cancer immunotherapy", *Clinical Medical Insights: Oncology*, Vol. 14(4), 67-80 (2010).
22. Virella, G. et al., "Autoimmune Response to Advanced Glycosylation End-Products of Human LDL", *Journal of Lipid Research*, Vol. 44, 487-493 (2003).
23. Ameli, S. et al., "Effect of Immunization With Homologous LDL and Oxidized LDL on Early Atherosclerosis in Hypercholesterolemic Rabbits", *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, Vol. 16, 1074 (1996).
24. "Sarcopenia", disponible en línea en en.wikipedia.org/wiki/Sarcopenia (14 de noviembre de 2014).
25. "What is sarcopenia?", disponible en línea en www.iofbonehealth.org/what-sarcopenia (2014).
26. Bland, W., "Sarcopenia with aging", disponible en línea en www.webmd.com/healthy-aging/sarcopenia-with-aging (3 de agosto de 2014).
27. "Keyhole limpet hemocyanin", disponible en línea en en.wikipedia.org/wiki/Keyhole_limpet_hemocyanin (18 de abril de 2014).
28. "CML-BSA Product Data Sheet", disponible en línea en www.cellbiolabs.com/sites/default/files/STA-314-cml-bsa.pdf (2010).
29. "CML (N-epsilon-(Carboxymethyl)Lysine) Assays and Reagents", disponible en línea en www.cellbiolabs.com/cml-assays (Acceso el 15 de diciembre 2014).
30. Cruz-Jentoft, A. J. et al., "Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis", *Age and Ageing*, Vol. 39, pp. 412-423 (April 13, 2010).
31. Rolland, Y. et al., "Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives", *J. Nutr. Health Aging*, Vol. 12(7), pp. 433-450 (2008).
32. Mera, K. et al., "An autoantibody against N^ε-(carboxyethyl)lysine (CEL): Possible involvement in the removal of CEL-modified proteins by macrophages", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 407, pp. 420-425 (12 de marzo de 2011).
33. Reddy, S. et al., "N^ε-(carboxymethyl)lysine is a dominant advanced glycation end product (AGE) antigen in tissue proteins", *Biochemistry*, Vol. 34, pp. 10872-10878 (1 de agosto de 1995).
34. Naylor, R. M. et al., "Senescent cells: a novel therapeutic target for aging and age-related diseases", *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 93(1), pp.105-116 (5 de diciembre de 2012).
35. Katcher, H. L., "Studies that shed new light on aging", *Biochemistry (Moscu)*, Vol. 78(9), pp. 1061-1070 (2013).
36. Ahmed, E. K. et al., "Protein Modification and Replicative Senescence of WI-38 Human Embryonic Fibroblasts", *Aging Cells*, Vol. 9, 252, 260 (2010).
37. Vlassara, H. et al., "Advanced Glycosylation Endproducts on Erythrocyte Cell Surface Induce Receptor-Mediated Phagocytosis by Macrophages", *J. Exp. Med.*, Vol. 166, 539, 545 (1987).

38. Fielding, R. A., et al., "Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences", *Journal of the American Medical Directors Association*, Vol. 12(4), pp. 249-256 (Mayo 2011).
- 5 39. Maass, D. R. et al., "Alpaca (*Lama pacos*) as a convenient source of recombinant camelid heavy chain antibodies (VHHs)", *Journal of Immunological Methods*, Vol. 324, No. 1-2, pp. 13-25 (31 de julio de 2007).
40. Strietzel, C.J. et al., "In vitro functional characterization of feline IgGs", *Veterinary Immunology and Immunopathology*, Vol. 158, pp. 214-223 (2014).
41. Patel, M. et al., "Sequence of the dog immunoglobulin alpha and epsilon constant region genes", *Immunogenetics*, Vol. 41, pp. 282-286 (1995).
- 10 42. Wagner, B. et al., "The complete map of the Ig heavy chain constant gene region reveals evidence for seven IgG isotypes and for IgD in the horse", *The Journal of Immunology*, Vol. 173, pp. 3230-3242 (2004).
43. Hamers-Casterman, C. et al., "Naturally occurring antibodies devoid of light chains", *Nature*, Vol. 363, pp. 446-448 (3 de junio de 1993).
44. De Genst, E. et al., "Antibody repertoire development in camelids", *Developmental & Comparative Immunology*, Vol. 30, pp. 187-198 (disponible en línea el 11 de julio de 2005).
- 15 45. Griffin, L.M. et al., "Analysis of heavy and light chain sequences of conventional camelid antibodies from *Camelus dromedarius* and *Camelus bactrianus* species", *Journal of Immunological Methods*, Vol. 405, pp. 35-46 (disponible en línea el 18 de enero de 2014).
46. Nguyen, V.K. et al., "Camel heavy-chain antibodies: diverse germline V_HH and specific mechanisms enlarge the antigen-binding repertoire", *The European Molecular Biology Organization Journal*, Vol. 19, No. 5, pp. 921-930 (2000).
- 20 47. Muyldermans, S. et al., "Sequence and structure of V_H domain from naturally occurring camel heavy chain immunoglobulins lacking light chains", *Protein Engineering*, Vol. 7, No. 9, pp. 1129-1135 (1994).

25 Listado de Secuencias

- <110> Lewis S. Gruber
- 30 <120> MÉTODO Y COMPOSICIÓN PARA TRATAR EL CÁNCER, DESTRUIR LAS CÉLULAS CANCEROSAS METASTÁSICAS Y EVITAR LA METÁSTASIS DEL CÁNCER
- <130> SIW01-013-WO
- <160> 66
- 35 <210> 1
- <211> 463
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 40 <220>
- <223> Cadena pesada de inmunoglobulina G1 de *Homo sapiens* modificada
- 45 <400> 1

ES 2 770 787 T3

Met Asn Leu Leu Leu Ile Leu Thr Phe Val Ala Ala Ala Val Ala Gln
 1 5 10 15

Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
 20 25 30

Val Lys Leu Ala Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Leu Phe Thr Thr Tyr Trp
 35 40 45

Met His Trp Leu Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 50 55 60

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

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

Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Ala Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 100 105 110

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 115 120 125

Val Thr Val Ser Val Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 130 135 140

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 145 150 155 160

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 165 170 175

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 180 185 190
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 195 200 205
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 210 215 220
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 225 230 235 240
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 245 250 255
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 260 265 270
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 275 280 285
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 290 295 300
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 305 310 315 320
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 325 330 335
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 340 345 350
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 355 360 365
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 370 375 380
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 385 390 395 400
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 405 410 415
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

ES 2 770 787 T3

420

425

430

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
435 440 445

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 2
<211> 118
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

5

<400> 2

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Val
115

10

<210> 3
<211> 234
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Cadena ligera kappa de inmunoglobulina G1 de *Homo sapiens* modificada

20

<400> 3

Met Asn Leu Leu Leu Ile Leu Thr Phe Val Ala Ala Ala Val Ala Asp

ES 2 770 787 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 4

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

Arg

5

<210> 5

<211> 327

<212> PRT

10 <213> *Equus caballus*

<400> 5

Ala Ser Thr Thr Ala Pro Lys Val Phe Pro Leu Ala Ser His Ser Ala
 1 5 10 15
 Ala Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala Leu Gly Cys Leu Val Ser Ser 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 Ser Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ala Ser Ser Leu Lys Ser Gln Thr
 65 70 75 80

15

ES 2 770 787 T3

Tyr Ile Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Ile Val Ile Lys Glu Cys Asn Gly Gly Cys Pro Ala Glu Cys Leu
 100 105 110

Gln Val Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Thr Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 130 135 140

Gly His Asp Phe Pro Asp Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 145 150 155 160

Glu Thr His Thr Ala Thr Thr Glu Pro Lys Gln Glu Gln Phe Asn Ser
 165 170 175

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gln His Lys Asp Trp Leu
 180 185 190

Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 195 200 205

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

Gln Val Tyr Val Leu Ala Pro His Arg Asp Glu Leu Ser Lys Asn Lys
 225 230 235 240

Val Ser Val Thr Cys Leu Val Lys Asp Phe Tyr Pro Thr Asp Ile Asp
 245 250 255

Ile Glu Trp Lys Ser Asn Gly Gln Pro Glu Pro Glu Thr Lys Tyr Ser
 260 265 270

Thr Thr Pro Ala Gln Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Lys Leu Thr Val Glu Thr Asn Arg Trp Gln Gln Gly Thr Thr Phe Thr
 290 295 300

Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Glu Lys Ser
 305 310 315 320

Val Ser Lys Ser Pro Gly Lys
 325

ES 2 770 787 T3

<210> 6
 <211> 415
 <212> PRT
 5 <213> *Equus caballus*

<400> 6

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

Pro Lys Glu Asp Asp Val Val Ser Leu Ala Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Gln Val Thr Trp Glu Pro Glu Met Gln Asn Gln
 35 40 45

Lys Pro Trp Thr Phe Pro Ala Met Lys Lys Gly Gln Glu Tyr Ile His
 50 55 60

Val Phe Ser Leu Thr Thr Trp Trp Lys Pro Gly Ser His Ser Cys Thr
 65 70 75 80

Val His His Lys Ala Ser Ser Phe Arg Lys Lys Met Thr Phe Gln Glu
 85 90 95

Pro Ala Ser Trp Ala Pro Gln Arg Thr Ser Ala Leu Pro Val Thr Ser
 100 105 110

Lys Glu Pro Thr Pro Ala Pro Thr Thr Leu Arg Lys Ser Glu Pro Ser
 115 120 125

Thr Arg His Thr Gln Pro Glu Thr Gln Lys Pro Arg Ile Pro Val Asp
 130 135 140

Thr Pro Leu Lys Glu Cys Gln Ser His Thr His Pro Pro Ser Ile Tyr
 145 150 155 160

Leu Leu His Pro Pro Leu Gln Gly Leu Trp Leu Lys Gly Glu Ala Thr
 165 170 175

Phe Thr Cys Leu Val Val Gly Asp Asp Leu Lys Asp Ala His Leu Ser
 180 185 190

Trp Glu Leu Ser Glu Arg Ser Asn Gly Met Phe Val Glu Ser Gly Pro
 195 200 205

Leu Glu Lys His Thr Asn Gly Ser Gln Ser Arg Ser Ser Arg Leu Ala
 210 215 220

ES 2 770 787 T3

Leu Pro Arg Ser Ser Trp Ala Met Gly Thr Ser Val Thr Cys Lys Leu
225 230 235 240

Ser Tyr Pro Asn Leu Leu Ser Ser Met Glu Val Val Gly Leu Lys Glu
245 250 255

His Ala Ala Ser Ala Pro Arg Ser Leu Thr Val His Ala Leu Thr Thr
260 265 270

Pro Gly Leu Asn Ala Ser Pro Gly Ala Thr Ser Trp Leu Gln Cys Lys
275 280 285

Val Ser Gly Phe Ser Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Trp Leu Glu Gly
290 295 300

Gln Arg Glu Val Asp Pro Ser Trp Phe Ala Thr Ala Arg Pro Thr Ala
305 310 315 320

Gln Pro Gly Asn Thr Thr Phe Gln Thr Trp Ser Ile Leu Leu Val Pro
325 330 335

Thr Ile Pro Gly Pro Pro Thr Ala Thr Tyr Thr Cys Val Val Gly His
340 345 350

Glu Ala Ser Arg Gln Leu Leu Asn Thr Ser Trp Ser Leu Asp Thr Gly
355 360 365

Gly Leu Ala Met Thr Pro Glu Ser Lys Asp Glu Asn Ser Asp Asp Tyr
370 375 380

Ala Asp Leu Asp Asp Ala Gly Ser Leu Trp Leu Thr Phe Met Ala Leu
385 390 395 400

Phe Leu Ile Thr Leu Leu Tyr Ser Gly Phe Val Thr Phe Ile Lys
405 410 415

<210> 7
<211> 334
<212> PRT
<213> *Canis familiaris*

5

<400> 7

Ser Lys Thr Ser Pro Ser Val Phe Pro Leu Ser Leu Cys His Gln Glu
1 5 10 15

Ser Glu Gly Tyr Val Val Ile Gly Cys Leu Val Gln Gly Phe Phe Pro

10

Leu Lys Glu Pro Asp Gln Thr Asn Met Phe Ala Val Thr Ser Met Leu
 275 280 285

Arg Val Thr Ala Glu Asp Trp Lys Gln Gly Glu Lys Phe Ser Cys Met
 290 295 300

Val Gly His Glu Ala Leu Pro Met Ser Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp
 305 310 315 320

Arg Leu Ala Gly Lys Pro Thr His Val Asn Val Ser Val Val
 325 330

<210> 8
 <211> 426
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 8

Thr Ser Gln Asp Leu Ser Val Phe Pro Leu Ala Ser Cys Cys Lys Asp
 1 5 10 15

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

Leu Pro Met Ser Thr Thr Val Thr Trp Asp Thr Gly Ser Leu Asn Lys
 35 40 45

Asn Val Thr Thr Phe Pro Thr Thr Phe His Glu Thr Tyr Gly Leu His
 50 55 60

Ser Ile Val Ser Gln Val Thr Ala Ser Gly Lys Trp Ala Lys Gln Arg
 65 70 75 80

Phe Thr Cys Ser Val Ala His Ala Glu Ser Thr Ala Ile Asn Lys Thr
 85 90 95

Phe Ser Ala Cys Ala Leu Asn Phe Ile Pro Pro Thr Val Lys Leu Phe
 100 105 110

His Ser Ser Cys Asn Pro Val Gly Asp Thr His Thr Thr Ile Gln Leu
 115 120 125

Leu Cys Leu Ile Ser Gly Tyr Val Pro Gly Asp Met Glu Val Ile Trp
 130 135 140

Leu Val Asp Gly Gln Lys Ala Thr Asn Ile Phe Pro Tyr Thr Ala Pro
 145 150 155 160

10

ES 2 770 787 T3

Gly Thr Lys Glu Gly Asn Val Thr Ser Thr His Ser Glu Leu Asn Ile
 165 170 175

Thr Gln Gly Glu Trp Val Ser Gln Lys Thr Tyr Thr Cys Gln Val Thr
 180 185 190

Tyr Gln Gly Phe Thr Phe Lys Asp Glu Ala Arg Lys Cys Ser Glu Ser
 195 200 205

Asp Pro Arg Gly Val Thr Ser Tyr Leu Ser Pro Pro Ser Pro Leu Asp
 210 215 220

Leu Tyr Val His Lys Ala Pro Lys Ile Thr Cys Leu Val Val Asp Leu
 225 230 235 240

Ala Thr Met Glu Gly Met Asn Leu Thr Trp Tyr Arg Glu Ser Lys Glu
 245 250 255

Pro Val Asn Pro Gly Pro Leu Asn Lys Lys Asp His Phe Asn Gly Thr
 260 265 270

Ile Thr Val Thr Ser Thr Leu Pro Val Asn Thr Asn Asp Trp Ile Glu
 275 280 285

Gly Glu Thr Tyr Tyr Cys Arg Val Thr His Pro His Leu Pro Lys Asp
 290 295 300

Ile Val Arg Ser Ile Ala Lys Ala Pro Gly Lys Arg Ala Pro Pro Asp
 305 310 315 320

Val Tyr Leu Phe Leu Pro Pro Glu Glu Glu Gln Gly Thr Lys Asp Arg
 325 330 335

Val Thr Leu Thr Cys Leu Ile Gln Asn Phe Phe Pro Ala Asp Ile Ser
 340 345 350

Val Gln Trp Leu Arg Asn Asp Ser Pro Ile Gln Thr Asp Gln Tyr Thr
 355 360 365

Thr Thr Gly Pro His Lys Val Ser Gly Ser Arg Pro Ala Phe Phe Ile
 370 375 380

Phe Ser Arg Leu Glu Val Ser Arg Val Asp Trp Glu Gln Lys Asn Lys
 385 390 395 400

Phe Thr Cys Gln Val Val His Glu Ala Leu Ser Gly Ser Arg Ile Leu
 405 410 415

Gln Lys Trp Val Ser Lys Thr Pro Gly Lys
 420 425

5
 <210> 9
 <211> 335
 <212> PRT
 <213> *Felis catus*
 <400> 9

Ala Ser Thr Thr Ala Ser Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Cys Gly
 1 5 10 15

Thr Thr Ser Gly Ala Thr Val Ala Leu Ala Cys Leu Val Leu Gly 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 Ser Val Leu Gln Ala Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser Ser Arg Trp Leu Ser Asp Thr
 65 70 75 80

Phe Thr Cys Asn Val Ala His Arg Pro Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Thr Val Pro Lys Thr Ala Ser Thr Ile Glu Ser Lys Thr Gly Glu Gly
 100 105 110

Pro Lys Cys Pro Val Pro Glu Ile Pro Gly Ala Pro Ser Val Phe Ile
 115 120 125

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Ser Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 130 135 140

Val Thr Cys Leu Val Val Asp Leu Gly Pro Asp Asp Ser Asn Val Gln
 145 150 155 160

Ile Thr Trp Phe Val Asp Asn Thr Glu Met His Thr Ala Lys Thr Arg
 165 170 175

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 180 185 190

Pro Ile Leu His Gln Asp Trp Leu Lys Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys

ES 2 770 787 T3

195 200 205

Val Asn Ser Lys Ser Leu Pro Ser Ala Met Glu Arg Thr Ile Ser Lys
210 215 220

Ala Lys Gly Gln Pro His Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Thr
225 230 235 240

Gln Glu Glu Leu Ser Glu Asn Lys Val Ser Val Thr Cys Leu Ile Lys
245 250 255

Gly Phe His Pro Pro Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ile Thr Gly Gln
260 265 270

Pro Glu Pro Glu Asn Asn Tyr Gln Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Ser
275 280 285

Asp Gly Thr Tyr Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Ser Val Asp Arg Ser His
290 295 300

Trp Gln Arg Gly Asn Thr Tyr Thr Cys Ser Val Ser His Glu Ala Leu
305 310 315 320

His Ser His His Thr Gln Lys Ser Leu Thr Gln Ser Pro Gly Lys
325 330 335

<210> 10
 <211> 96
 <212> PRT
 <213> *Camelus dromedarius*

5

<400> 10

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

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

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

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

10

ES 2 770 787 T3

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

5 <210> 11
 <211> 96
 <212> PRT
 <213> *Camelus dromedarius*
 <400> 11

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

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

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

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

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

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

15 <210> 12
 <211> 1434
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena pesada de IgG2b anti-AGE murina

20 <400> 12

atggaaccoca agggcagcct gagctggaga atcctgctgt tcttgagcct ggccttcgag 60

ctgagctacg gccaggtgca gctgctgcag ccaggtgccg agctcgtgaa acctggcgcc 120

tctgtgaagc tggcctgcaa ggcttcgggc tacctgttca ccacctactg gatgcactgg 180

ctgaagcaga ggccaggcca gggcctggaa tggatcggcg agatctcccc caccaacggc 240

agagcctact acaacgcccg gttcaagtcc gaggccacc tgaccgtgga caagtctctc 300

ES 2 770 787 T3

aacaccgcct acatgcagct gtcctccctg acctctgagg cctccgcctg gtactactgc 360
 gccagagctt acggcaacta cgagttcgcc tactggggcc agggcacctt cgtgacagtg 420
 tctgtggcta agaccacccc tcctccctg tactcctctgg ctctggctg tggcgacacc 480
 accggatcct ctgtgacctt gggctgcctc gtgaagggtt acttccctga gtccgtgacc 540
 gtgacctgga actccggctc cctgtcctcc tccgtgcaca ccttccagc cctgctgcag 600
 tccggcctgt acaccatgtc ctccagcgtg acagtgcctt cctccacctg gccttcccag 660
 accgtgacat gctctgtggc ccacctgccc tcttccacca ccgtggacaa gaagctggaa 720
 ccctccggcc ccactctccac catcaacctt tgcctccctt gcaagaatg ccacaagtgc 780
 cctgccccca acctggaagg cggcccttcc gtgttcatct tcccacccaa catcaaggac 840
 gtgctgatga tctccctgac ccccaaagtg acctgcctgg tgggtggact gtccgaggac 900
 gacctgacg tgcagatcag ttggttcgtg aacaacgtgg aagtgcacac cggccagacc 960
 cagacacaca gagaggacta caacagcacc atcagagtgg tgtctaccct gcccatccag 1020
 caccaggact ggatgtccgg caaagaattc aagtgcaaag tgaacaacaa ggacctgccc 1080
 agcccatcag agcggacctt ctccaagatc aagggcctcg tgcgggctcc ccaggtgtac 1140
 attctgcctc caccagccga gcagctgtcc cggaggatg tgtctctgac atgtctggtc 1200
 gtgggcttca accccggcga catctccgtg gaatggacct ccaacggcca caccgaggaa 1260
 aactacaagg acaccgcccc tgtgctggac tccgacggct cctacttcat ctactccaag 1320
 ctgaacatga agacctcaa gtgggaaaag accgactcct tctcctgcaa cgtgocggac 1380
 gagggcctga agaactacta cctgaagaaa accatctccc ggccccccgg ctag 1434

<210> 13
 <211> 1416
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>

ES 2 770 787 T3

<223> Cadena pesada de anticuerpo de IgG1 humana anti-AGE quimérica

<400> 13

```

atggacccca agggcagcct gagctggaga atcctgctgt tcctgagcct ggccttcgag      60
ctgagctacg gccaggtgca gctgctgcag ccaggtgccg agctcgtgaa acctggcgcc      120
tctgtgaagc tggcctgcaa ggcttcoggc tacctgttca ccacctactg gatgcaactgg      180
ctgaagcaga ggccaggcca gggcctggaa tggatcggcg agatctcccc caccaacggc      240
agagcctact acaacgcccg gttcaagtcc gaggccacce tgaccgtgga caagtctcc      300
aacaccgcct acatgcagct gtccctccctg acctctgagg cctccgcctg gtactactgc      360
gccagagctt acggcaacta cgagttcgcc tactggggcc agggcacctc cgtgacagtg      420
tctgtggcta gcaccaaggg ccccagcgtg ttccctctgg ccccagcag caagagcacc      480
agcggcggaa ccgccgcctt gggctgocctg gtgaaggact acttccccga gcccgtagacc      540
gtgtcctgga acagcggcgc tctgaccagc ggagtgcaca ccttccctgc cgtgotgcag      600
agcagcggcc tgtactccct gagcagcgtg gtgaccgtgc ccagcagcag cctgggcacc      660
cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cctccaaca ccaaggtgga caagaaggtg      720
gagcctaaga gctgcgacaa gaccoacacc tgccctccct gcccgcctcc cgagctgctg      780
ggcggaccca gcgtgttccct gttccctccc aagccaagg acacctgat gatcagccgc      840
acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac gtgagccacg aggacccoga ggtgaagtcc      900
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgccaaga ccaagcctcg ggaggagcag      960
tacaactcca cctaccgcgt ggtgagcgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac     1020
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgagcaac aaggccctgc ccgctcccat cgagaagacc     1080
atcagcaagg ccaagggcca gcccggggag cctcaggtgt acacctgcc ccccagccgc     1140
gacgagctga ccaagaacca ggtgagcctg acctgcctgg tgaaggcctt ctaccctcc     1200

```

ES 2 770 787 T3

gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcctgaga acaactacaa gaccacccct 1260
 cccgtgctgg acagcgacgg cagcttcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc 1320
 cggatggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1380
 tacaccaga agagcctgag cctgagcccc ggatag 1416

5 <210> 14
 <211> 720
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Cadena ligera Kappa anti-AGE murina
 <400> 14

atggagaccg acaccctgct gctctgggtg ctgctgctct gggtgcccg ctcaccgga 60
 gacgtcgtga tgaccagac cctctgtcc ctgcctgtgt ctctgggca ccaggcctcc 120
 atctcctgcc ggtctagaca gtccctcgtg aactccaacg gcaacacctt cctgcagtgg 180
 tatctgcaga agcccggcca gtccccaag ctgctgatct acaagggtgc cctgcggttc 240
 tccggcgtgc ccgacagatt ttccggctct ggctctggca ccgactcac cctgaagatc 300
 tccgggtgg aagccgagga cctgggcctg tacttctgca gccagtccac ccacgtgccc 360
 cctacatttg gcggaggcac caagctggaa atcaaacggg cagatgctgc accaactgta 420
 tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc 480
 ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtgga agattgatgg cagtgaacga 540
 caaaatggcg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg 600
 agcagcacc ctcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 660
 gccactcaca agacatcaac ttcaccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttga 720

15 <210> 15
 <211> 720
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 770 787 T3

<220>

<223> Cadena ligera kappa humana anti-AGE quimérica

<400> 15

5

```

atggagaccg acaccctgct gctctgggtg ctgctgctct ggtgcccgg ctccaccgga      60
gacgtcgtga tgaccagac ccctctgtcc ctgctgtgt ctctgggcga ccaggcctcc      120
atctctgcc ggtctagaca gtcctctgtg aactccaacg gcaacacctt cctgcagtgg      180
tatctgcaga agcccggcca gtccccaag ctgctgatct acaaggtgtc cctgoggttc      240
tccggcgtgc ccgacagatt ttccggctct ggctctggca ccgacttcac cctgaagatc      300
tcccgggtgg aagccgagga cctgggcctg tactttctgca gccagtccac ccacgtgcc      360
cctacatttg gggagggcac caagctggaa atcaagcggg ccgtggccgc ccccagcgtg      420
ttcatcttcc ctcccagcga cgagcagctg aagtctggca ccgccagcgt ggtgtgcctg      480
ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgcctgcag      540
agcggcaaca gccaggagag cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctacagcctg      600
agcagcacc tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgctgcgag      660
gtgaccacc aggactgtc tagccccgtg accaagagct tcaaccgggg cgagtgctaa      720

```

<210> 16

<211> 477

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Cadena pesada de IgG2b anti-AGE murina

<400> 16

15

```

Met Asp Pro Lys Gly Ser Leu Ser Trp Arg Ile Leu Leu Phe Leu Ser
1           5           10           15
Leu Ala Phe Glu Leu Ser Tyr Gly Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly
                20           25           30

```

ES 2 770 787 T3

Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ala Cys Lys Ala
35 40 45

Ser Gly Tyr Leu Phe Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Leu Lys Gln Arg
50 55 60

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

Arg Ala Tyr Tyr Asn Ala Arg Phe Lys Ser Glu Ala Thr Leu Thr Val
85 90 95

Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser
100 105 110

Glu Ala Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Glu
115 120 125

Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Val Ala Lys
130 135 140

Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Cys Gly Asp Thr
145 150 155 160

Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Ser Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Ser Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Met Ser Ser
195 200 205

Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys
210 215 220

Ser Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Lys Lys Leu Glu
225 230 235 240

Pro Ser Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Cys Pro Pro Cys Lys Glu
245 250 255

Cys His Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe
260 265 270

Ile Phe Pro Pro Asn Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Thr Pro
275 280 285

Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val
 290 295 300

Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
 305 310 315 320

Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile Arg Val Val Ser Thr
 325 330 335

Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys
 340 345 350

Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser
 355 360 365

Lys Ile Lys Gly Leu Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Ile Leu Pro Pro
 370 375 380

Pro Ala Glu Gln Leu Ser Arg Lys Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 385 390 395 400

Val Gly Phe Asn Pro Gly Asp Ile Ser Val Glu Trp Thr Ser Asn Gly
 405 410 415

His Thr Glu Glu Asn Tyr Lys Asp Thr Ala Pro Val Leu Asp Ser Asp
 420 425 430

Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Met Lys Thr Ser Lys Trp
 435 440 445

Glu Lys Thr Asp Ser Phe Ser Cys Asn Val Arg His Glu Gly Leu Lys
 450 455 460

Asn Tyr Tyr Leu Lys Lys Thr Ile Ser Arg Ser Pro Gly
 465 470 475

<210> 17
 <211> 471
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Cadena pesada de IgG1 humana anti-AGE química

10

<400> 17

Met Asp Pro Lys Gly Ser Leu Ser Trp Arg Ile Leu Leu Phe Leu Ser
 1 5 10 15

ES 2 770 787 T3

Leu Ala Phe Glu Leu Ser Tyr Gly Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly
 20 25 30

Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ala Cys Lys Ala
 35 40 45

Ser Gly Tyr Leu Phe Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Leu Lys Gln Arg
 50 55 60

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

Arg Ala Tyr Tyr Asn Ala Arg Phe Lys Ser Glu Ala Thr Leu Thr Val
 85 90 95

Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser
 100 105 110

Glu Ala Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Glu
 115 120 125

Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Val Ala Ser
 130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
 145 150 155 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
 210 215 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 225 230 235 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 245 250 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

ES 2 770 787 T3

	260		265		270														
Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val				
	275						280					285							
Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val				
	290					295					300								
Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln				
305					310					315					320				
Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln				
				325					330					335					
Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala				
			340					345					350						
Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro				
		355					360					365							
Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr				
	370					375					380								
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser				
385					390					395					400				
Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr				
				405					410					415					
Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr				
			420					425					430						
Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe				
		435					440					445							
Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys				
	450					455					460								
Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly													
465					470														

<210> 18
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena ligera kappa anti-AGE murina

5

10

ES 2 770 787 T3

<400> 18

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro
 20 25 30

Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser
 35 40 45

Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys
 50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
 65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 85 90 95

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Phe
 100 105 110

Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 115 120 125

Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro
 130 135 140

Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe
 145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp
 165 170 175

Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp
 180 185 190

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys
 195 200 205

Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys
 210 215 220

Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

5

<210> 19
 <211> 239

ES 2 770 787 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Cadena ligera kappa humana anti-AGE quimérica

<400> 19

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro
20 25 30

Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser
35 40 45

Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys
50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
85 90 95

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Phe
100 105 110

Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
115 120 125

Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
130 135 140

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
165 170 175

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
180 185 190

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
195 200 205

10

ES 2 770 787 T3

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 210 215 220

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

5 <210> 20
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Cadena ligera de IgG2b anti-AGE murina (región variable)
 <400> 20

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Val
 115

15 <210> 21
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Cadena ligera kappa anti-AGE murina (región variable)
 <400> 21

ES 2 770 787 T3

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

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

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

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

<210> 22

<211> 326

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región constante humana

<400> 22

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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

5

10

ES 2 770 787 T3

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205

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

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255

Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 23
 <211> 7
 <212> PRT

ES 2 770 787 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR1H (cadena pesada)

5

<400> 23

Ser Tyr Thr Met Gly Val Ser
1 5

10

<210> 24
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> CDR2H (cadena pesada)

<400> 24

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

Gly

20

<210> 25
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> CDR3H (cadena pesada)

30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

35

<400> 25

Gln Gly Gly Trp Leu Pro Pro Phe Ala Xaa
1 5 10

40

<210> 26
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> CDR1L (cadena ligera)

<400> 26

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Ser Arg Gly Tyr Ser Tyr Met
1 5 10 15

50

His

<210> 27

ES 2 770 787 T3

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> CDR2L (cadena ligera)

<400> 27

Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

10

<210> 28
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> CDR3L (cadena ligera)

20

<400> 28

Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser
1 5

25

<210> 29
 <211> 468
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Cadena pesada humanizada

<400> 29

Met Asp Pro Lys Gly Ser Leu Ser Trp Arg Ile Leu Leu Phe Leu Ser
1 5 10 15

Leu Ala Phe Glu Leu Ser Tyr Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
20 25 30

Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala
35 40 45

Ser Gly Tyr Leu Phe Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala
50 55 60

Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly
65 70 75 80

Arg Ala Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val

ES 2 770 787 T3

				85					90					95			
Asp	Lys	Ser	Thr	Asn	Thr	Val	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser		
			100					105						110			
Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ala	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Phe		
		115					120					125					
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr		
	130					135					140						
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser		
145					150					155							
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu		
				165					170					175			
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His		
			180					185					190				
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser		
		195					200					205					
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys		
	210					215					220						
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu		
225					230					235					240		
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Glu		
				245					250						255		
Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp		
			260					265					270				
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp		
		275					280					285					
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly		
	290					295					300						
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn		
305					310					315					320		
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp		
				325					330					335			

ES 2 770 787 T3

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Lys Asn Gln
 370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 450 455 460

Leu Ser Pro Gly
 465

- 5 <210> 30
- <211> 1408
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Cadena pesada humanizada

<400> 30

ES 2 770 787 T3

atggacccca agggcagcct gagctggaga atcctgctgt tcctgagcct ggcccttcgag 60
ctgagctacg gccaggtgca gctggtgcag tctggcgcog aagtgaagaa acctggcgcc 120
tccgtgaggt gtccctgcaag gottccggct acctgttcac cacctactgg atgcaactggg 180
tgcgacaggg ccctggacag ggccctggaat ggatgggcca gatctcccct accaacggca 240
gagcctacta caacagaaat tccagggcag agtgaccatg accgtggaca agtccaccaa 300
cacctgttac atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc 360
tagagcctac ggcaactacg attcgcctac tggggccagg gcaccctcgt gacagtgtcc 420
tctgctagca ccaagggcc cagcgtgttc cctctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 480
ggcggaaacc cgcctcggg ctgctcggga aggactactt ccccgagccc gtgaccgtgt 540
cctggaacag cggcgctctg accagcggag tgcacacctt cctgcccgtg ctgcagagca 600
gcccctgta ctccctgagc agcgtggtga ccgtgccagc agcagcctgg gcaccagac 660
ctacatctgc aacgtgaacc acaagccctc caacaccaag gtggacaaga aggtggagcc 720
taagagctgc gacaagacc acaoctgccc tcctgcccc gccccgagct gctgggcgga 780
cccagcgtgt tcctgttccc toccaagccc aaggacacc tgatgatcag ccgcaccccc 840
gaggtgaact gcgtggtggt ggaactgagc cacgaggacc ccgaggtgag ttcaactggt 900
acgtggacgg cgtggaggtg cacaacgcca agaccaagcc tcgggaggag cagtacaact 960
ccacctaccg cgtggtgagc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcagga 1020
gtacaagtgc aaggtgagca acaaggccct gcccgctccc atcgagaaga ccatcagcaa 1080
ggccaagggc cagccccggg agcctcaggt gtacacctg cccccagcc gcgacgagct 1140
gacaagaacc aggtgagcct gacctgcctg gtgaagggtc totaccctc cgacatcgcc 1200
gtggagtggg agagcaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc tcctgtgctg 1260
gacagcgacg cagcttcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc cgggtggcagc 1320
agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacaccaga 1380
agagcctgag cctgagcccc gatagtaa 1408

5 <210> 31
<211> 468
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Cadena pesada humanizada

<400> 31

ES 2 770 787 T3

Met Asp Pro Lys Gly Ser Leu Ser Trp Arg Ile Leu Leu Phe Leu Ser
 1 5 10 15

Leu Ala Phe Glu Leu Ser Tyr Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
 20 25 30

Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala
 35 40 45

Ser Gly Tyr Leu Phe Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala
 50 55 60

Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly
 65 70 75 80

Arg Ala Tyr Tyr Asn Ala Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val

ES 2 770 787 T3

				85					90					95			
Asp	Lys	Ser	Thr	Asn	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser		
			100					105						110			
Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ala	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Phe		
		115					120					125					
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr		
	130					135					140						
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser		
145					150					155					160		
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu		
				165					170					175			
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His		
			180					185					190				
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser		
		195					200					205					
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys		
	210					215					220						
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu		
225					230					235					240		
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Glu		
				245					250						255		
Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp		
			260					265					270				
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp		
		275					280					285					
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly		
	290					295					300						
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn		
305					310					315					320		
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp		
				325					330					335			

ES 2 770 787 T3

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Lys Asn Gln
 370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 450 455 460

Leu Ser Pro Gly
 465

<210> 32
 <211> 1408
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena pesada humanizada

<400> 32

atggaccoca agggcagcct gagctggaga atoctgctgt toctgagcct ggccttogag 60
 ctgagctacg gccaggtgca gctggtgcag tctggcgccg aagtgaagaa acctggcgcc 120
 tccgtgaggt gtctctgcaag gcttccgget acctgttcac cacctactgg atgcaactgg 180
 tgcgacaggc ccctggacag ggcctggaat ggatgggcca gatctcccct accaaocggca 240
 gagcctacta caacccaaat tocagggcag agtgaccatg accgtggaca agtccaccaa 300
 caccgcttac atggaactgt cctccctgag gagcgaggac accgcogtgt actactgcgc 360
 tagagoctac ggcaactacg attcgctac tggggccagg gcaacctcgt gacagtgtcc 420
 tctgctagca ccaagggccc cagcgtgttc cctctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 480
 ggcggaaccg ccgcctggg ctgcctggga aggactactt ccccgagccc gtgaccgtgt 540

ES 2 770 787 T3

cctggaacag cggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgccgtg ctgcagagca 600
 gcggcctgta ctccctgagc agcgtggtga ccgtgccagc agcagcctgg gcacccagac 660
 ctacatctgc aacgtgaacc acaagccctc caacaccaag gtggacaaga aggtggagcc 720
 taagagctgc gacaagacct acacctgccc tcctgcccc gccccgagct gctgggcgga 780
 cccagcgtgt tctgttccc tccaagccc aaggacacct tgatgatcag ccgcaccccc 840
 gagtgacct gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaggacc ccgaggtgag ttcaactggt 900
 acgtggacgg cgtggagggt cacaacgcca agaccaagcc tcgggaggag cagtacaact 960
 ccacctaccg cgtggtgagc gtgctgaccg tgetgcacca ggactggctg aacggcagga 1020
 gtacaagtgc aaggtgagca acaaggcctc gcccgctccc atcgagaaga ccatcagcaa 1080
 ggccaagggc cagccccggg agcctcaggt gtacaacctg cccccagcc gcgacgagct 1140
 gacaagaacc aggtgagcct gacctgcctg gtgaagggtc tctaccctc cgacatcgcc 1200
 gtggagtggg agagcaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc tccogtgcctg 1260
 gacagcgagc cagcttcttc ctgtacagca agctgacctg ggacaagtcc cgggtggcagc 1320
 agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggcctt gcacaaccac tacaccaga 1380
 agagcctgag cctgagcccc gatagtaa 1408

<210> 33
 <211> 468
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena pesada humanizada

<400> 33

Met Asp Pro Lys Gly Ser Leu Ser Trp Arg Ile Leu Leu Phe Leu Ser
 1 5 10 15

Leu Ala Phe Glu Leu Ser Tyr Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
 20 25 30

Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala
 35 40 45

Ser Gly Tyr Leu Phe Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala
 50 55 60

Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly
 65 70 75 80

Arg Ala Tyr Tyr Asn Ala Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val

ES 2 770 787 T3

				85					90					95			
Asp	Lys	Ser	Ile	Asn	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser		
			100					105						110			
Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ala	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Phe		
		115					120					125					
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr		
	130					135						140					
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser		
145					150					155					160		
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu		
				165					170					175			
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His		
			180					185					190				
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser		
		195					200						205				
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys		
	210						215					220					
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu		
225					230						235				240		
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Glu		
				245					250						255		
Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp		
			260					265						270			
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp		
		275					280						285				
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly		
	290					295					300						
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn		
305					310						315				320		
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp		
				325						330					335		

ES 2 770 787 T3

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Lys Asn Gln
 370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 450 455 460

Leu Ser Pro Gly
 465

<210> 34
 <211> 1408
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena pesada humanizada

<400> 34

atggacccca agggcagcct gagctggaga atcctgctgt tcctgagcct ggccttcgag 60
 ctgagctacg gccaggtgca gctggtgcag tctggcgccg aagtgaagaa acctggcgcc 120
 tccgtgaggt gtctctgcaag gcttcoggct acctgttcac cacctactgg atgcactggg 180
 tgcgacaggc ccctggacag ggcttgaat ggatggggcga gatctcccct accaacggca 240
 gaggctacta caacaaaaat tccagggcag agtgaccatg accgtggaca agtccatcaa 300
 caccgcttac atggaactgt ccagactgcg gagcgatgac accgccgtgt actactgcgc 360
 tagagcctac ggcaactacg attcgctac tggggccagg gcaccctcgt gacagtgtcc 420
 tctgctagca ccaagggcc cagcgtgttc cctctggccc ccagcagcaa gaggaccagc 480
 ggcggaaccg ccgcctggg ctgcctggga aggactactt ccccgagccc gtgaccgtgt 540

ES 2 770 787 T3

cctggaacag cggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgccgtg ctgcagagca 600
 gcggcctgta ctccctgagc agcgtggtga ccgtgccagc agcagcctgg gcacccagac 660
 ctacatctgc aacgtgaacc acaagccctc caacaccaag gtggacaaga aggtggagcc 720
 taagagctgc gacaagacc acacctgccc tcctgcccc gccocgagct gctgggcgga 780
 cccagcgtgt tcctgttccc toccaagccc aaggacacc tgatgatcag ccgcaccccc 840
 gaggtgacct gcgtggtggt ggacgtgagc cagcaggacc ccgaggtgag ttcaactggt 900
 acgtggacgg cgtggaggtg cacaacgcca agaccaagcc tcgggaggag cagtacaact 960
 ccacctaccg cgtggtgagc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcagga 1020
 gtacaagtgc aaggtgagca acaaggccct gcccgctccc atcgagaaga ccatcagcaa 1080
 ggccaagggc cagccccggg agcctcaggt gtacaccctg cccccagcc gcgacgagct 1140
 gacaagaacc aggtgagcct gacctgcctg gtgaagggt tctaccctc cgacatcgcc 1200
 gtggagtggg agagcaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc tcccgtgctg 1260
 gacagcgacg cagcttcttc ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc cggtggcagc 1320
 agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacaccaga 1380
 agagcctgag cctgagcccc gatagtaa 1408

<210> 35
 <211> 238
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Cadena ligera humanizada

10

<400> 35

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro
 20 25 30

Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
 35 40 45

Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr Gln Gln Arg
 50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
 65 70 75 80

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

ES 2 770 787 T3

atcttcctc	ccagcgacga	gcagctgaag	tctggcaccg	ccagcgtggt	gtgcctgctg	480
aacaacttct	acccccgga	ggccaagggc	agtggaaggt	ggacaacgcc	ctgcagagcg	540
gcaacagcca	ggagagcgtg	accgagcagg	actccaagga	cagcacctac	agcctgagca	600
gcaccctgac	cctgagcaag	gccgactacg	agaagacaag	gtgtacgcct	gcgaggtgac	660
ccaccagggg	ctgtctagcc	ccgtgaccaa	gagcttcaac	cggggcgagt	gctaa	715

5 <210> 37
<211> 238
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Cadena ligera humanizada

<400> 37

ES 2 770 787 T3

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro
 20 25 30

Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser
 35 40 45

Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr Gln Gln Arg
 50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
 65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 85 90 95

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
 100 105 110

Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Val
 115 120 125

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 130 135 140

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
 145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
 165 170 175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
 180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
 195 200 205

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
 210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 38
 <211> 715
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 770 787 T3

<220>
 <223> Cadena ligera humanizada

5 <400> 38

atggagaccg acaccctgct gctctgggtg ctgctgctct gggtgcccgg ctccaccgga	60
gacgtogtga tgaccocagtc ccctctgtcc ctgcctgtga ccctgggaca gcctgcctcc	120
atctcotoag atccaggcag tccctogtga actccaacgg caacaccttc ctgcagtggt	180
atcagcagcg gcctggccag agccccagac tgctgatcta caaggtgtcc ctgcggttct	240
ccggcgtgcc cgacgatttt ccggtctctg ctctggcacc gacttcaccc tgaagatctc	300
ccgggtggaa gccgaggacg tgggcgtgta ctactgctcc cagagcaccc acgtgcccc	360
tacatttggc ggaggcacca agtggaatc aagcggaccg tggccgcccc cagcgtgttc	420
atcttccctc ccagcgacga gcagctgaag tctggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg	480
aacaacttct acccccgcga ggccaagggc agtggaaggt ggacaacgcc ctgcagagcg	540
gcaacagcca ggagagcgtg accgagcagg actccaagga cagcacctac agcctgagca	600
gcaccctgac cctgagcaag gccgactacg agaagacaag gtgtacgcct gcgagtgac	660
ccaccagggg ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa	715

10 <210> 39
 <211> 238
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Cadena ligera humanizada
 <400> 39

ES 2 770 787 T3

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Ser Pro
 20 25 30

Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
 35 40 45

Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr His Gln Arg
 50 55 60

Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
 65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Lys Asp Phe
 85 90 95

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
 100 105 110

Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Leu
 115 120 125

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 130 135 140

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
 145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
 165 170 175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
 180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
 195 200 205

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
 210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 40
 <211> 715
 <212> ADN

ES 2 770 787 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera humanizada

5

<400> 40

```

atggagaccg acaccctgct gctctgggtg ctgctgctct ggtgcccgg ctccaccgga      60
gacgtcgtga tgaccagtc cctctgtcc agtcctgtga cctgggaca gcctgcctcc      120
atctcctcag atcctcccag tccctcgtga actccaacgg caacaccttc ctgcagtggc      180
atcaccagcg gcctggccag cctcccagac tgctgateta caaggtgtcc ctgcggttct      240
ccggcgtgcc cgacgatatt ccggctctgg cgctggcaag gacttcaccc tgaagatctc      300
ccgggtggaa gccgaggacg tgggcgtgta ctactgctcc cagagcacc acgtgcccc      360
tacatttggc cagggcacca actggaaatc aagcggacgg tggccgccc cagcgtgttc      420
atcttccttc ccagcgacga gcagctgaag tctggcaccg ccagcgtggc gtgcctgctg      480
aacaacttct acccccgcga ggccaagggc agtggaggt ggacaacgcc ctgcagagcg      540
gcaacagcca ggagagcgtg accgagcagg actccaagga cagcacctac agcctgagca      600
gcaccctgac cctgagcaag gccgactacg agaagacaag gtgtacgcct gcgaggtgac      660
ccaccagggg ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa      715
    
```

10

<210> 41

<211> 5

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

15

<400> 41

```

Thr Tyr Trp Met His
1                5
    
```

20

<210> 42

<211> 17

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

25

<400> 42

```

Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly Arg Ala Tyr Tyr Asn Ala Arg Phe Lys
1                5                10                15
    
```

Ser

30

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 43

Ala Tyr Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr
 1 5

5
 <210> 44
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 44

Arg Ser Arg Gln Ser Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln
 1 5 10 15

10
 <210> 45
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 45

Lys Val Ser Leu Arg Phe Ser
 1 5

20
 <210> 46
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 46

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr
 1 5

30
 <210> 47
 <211> 467
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 47

Met Gly Trp Thr Leu Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
 1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ala Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Leu Phe
 35 40 45

Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Leu Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly Arg Ala Tyr Tyr Asn
 65 70 75 80

ES 2 770 787 T3

Ala Arg Phe Lys Ser Glu Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Ala Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Phe Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Val Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
225 230 235 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

ES 2 770 787 T3

Met Gly Trp Thr Leu Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Ala Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Leu Phe
35 40 45

Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Val His Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
50 55 60

ES 2 770 787 T3

Glu Trp Met Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly Arg Ala Tyr Tyr Asn
 65 70 75 80
 Ala Arg Phe Lys Ser Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Phe Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly
 115 120 125
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 130 135 140
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 145 150 155 160
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 165 170 175
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 180 185 190
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 210 215 220
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 225 230 235 240
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 245 250 255
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

ES 2 770 787 T3

Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly Arg Ala Tyr Tyr Asn
65 70 75 80

Ala Arg Phe Lys Ser Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Phe Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
225 230 235 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

ES 2 770 787 T3

290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460

Pro Gly Lys
 465

<210> 50
 <211> 467
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena pesada humanizada

<400> 50

Met Gly Trp Thr Leu Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
 1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30

ES 2 770 787 T3

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Leu Phe
 35 40 45

Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Met Gly Glu Ile Ser Pro Thr Asn Gly Arg Ala Tyr Tyr Asn
 65 70 75 80

Ala Arg Phe Lys Ser Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Phe Gly Asn Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly
 115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 195 200 205

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 225 230 235 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

ES 2 770 787 T3

275	280	285																		
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val					
290						295						300								
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr					
305					310						315									
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly					
			325						330											
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile					
			340						345											
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val					
			355						360											
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser					
		370						375						380						
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu					
		385						390						395						
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro					
				405						410										
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val					
			420						425											
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met					
			435						440											
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser					
		450						455						460						
Pro	Gly	Lys																		
465																				

<210> 51
 <211> 467
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Cadena pesada humanizada

10

<400> 51

Met	Gly	Trp	Thr	Leu	Val	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ser	Val	Thr	Ala	Gly
1				5						10					

ES 2 770 787 T3

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

ES 2 770 787 T3

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 54
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Región variable de cadena pesada humanizada

<400> 54

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

15 <210> 55
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Región variable de cadena pesada humanizada

<400> 55

25 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

ES 2 770 787 T3

Met Val Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro
 20 25 30

Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser
 35 40 45

Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys
 50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
 65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 85 90 95

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Phe
 100 105 110

Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 115 120 125

Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 130 135 140

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 165 170 175

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 180 185 190

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 195 200 205

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 210 215 220

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 58
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

ES 2 770 787 T3

<220>

<223> Cadena ligera humanizada

<400> 58

5

Met Val Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro
 20 25 30

Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser
 35 40 45

Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Leu Gln Gln Arg
 50 55 60

Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
 65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe
 85 90 95

Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Phe
 100 105 110

Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 115 120 125

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 130 135 140

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 165 170 175

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 180 185 190

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 195 200 205

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 210 215 220

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

ES 2 770 787 T3

5 <210> 59
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena ligera humanizada

10 <400> 59

Met Val Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser
 20 25 30

Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser
 35 40 45

Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys
 50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
 65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 85 90 95

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

Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 115 120 125

ES 2 770 787 T3

Val Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 130 135 140

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 165 170 175

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 180 185 190

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 195 200 205

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 210 215 220

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 60
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Cadena ligera humanizada

10

<400> 60

ES 2 770 787 T3

Met Val Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro
20 25 30

Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser
35 40 45

Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Phe Gln Gln Arg
50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Asp Phe
85 90 95

Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr
100 105 110

Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
115 120 125

Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
130 135 140

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
165 170 175

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
180 185 190

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
195 200 205

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
210 215 220

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 61
<211> 239

ES 2 770 787 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Cadena ligera humanizada

<400> 61

Met Val Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser
20 25 30

Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Arg Gln Ser
35 40 45

Leu Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Leu Leu Gln Lys
50 55 60

Pro Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe
65 70 75 80

ES 2 770 787 T3

Ser Gly Val Pro Asn Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
85 90 95

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr
100 105 110

Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
115 120 125

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
130 135 140

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
165 170 175

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
180 185 190

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
195 200 205

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
210 215 220

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 62
<211> 112
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 62

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

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

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

5

10

ES 2 770 787 T3

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

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

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

5 <210> 63
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Región variable de cadena ligera humanizada

<400> 63

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

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

Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

15 <210> 64
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Región variable de cadena ligera humanizada

<400> 64

25 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

ES 2 770 787 T3

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

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

Asn Gly Asn Thr Phe Leu Gln Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Leu Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

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

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

<210> 66
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Región variable de cadena ligera humanizada

10

<400> 66

ES 2 770 787 T3

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

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

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

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

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

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

Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un anticuerpo anti-AGE para su uso en el tratamiento de cáncer metastásico y/o en la prevención de metástasis de cáncer en un sujeto,
5 en donde el anticuerpo anti-AGE se une a una proteína modificada con carboximetil-lisina.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el sujeto se selecciona del grupo que consiste en humanos, ratones, ratas, cabras, ovejas, vacas, caballos, perros y gatos.
4. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sujeto es un humano.
15
5. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo anti-AGE no es inmunogénico para una especie seleccionada del grupo que consiste en humanos, gatos, perros, caballos, camellos, alpacas, ganado vacuno, ovejas y cabras.
- 20 6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sujeto tiene cáncer metastásico.
7. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sujeto no tiene cáncer metastásico.
25
8. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición está en forma de dosificación unitaria.
9. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:
30 (a) el sujeto es un humano;
- (b) el anticuerpo anti-AGE no es inmunogénico para una especie seleccionada del grupo que consiste en humanos, gatos, perros, caballos, camellos, alpacas, ganado vacuno, ovejas y cabras;
35 (c) el sujeto tiene cáncer metastásico; y
- (d) la composición está en forma de dosificación unitaria.
- 40 10. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición está en forma de dosificación múltiple.
11. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición es estéril.
45
12. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo anti-AGE se une a una célula de cáncer metastásica que expresa una modificación AGE.
- 50 13. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo anti-AGE se une a una célula circulante que expresa una modificación AGE.
14. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sujeto está embarazada.
- 55 15. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sujeto se ha diagnosticado previamente con caquexia por cáncer.
16. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sujeto tiene un sistema inmunológico comprometido.
60
17. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el cáncer metastásico es cáncer de mama metastásico.

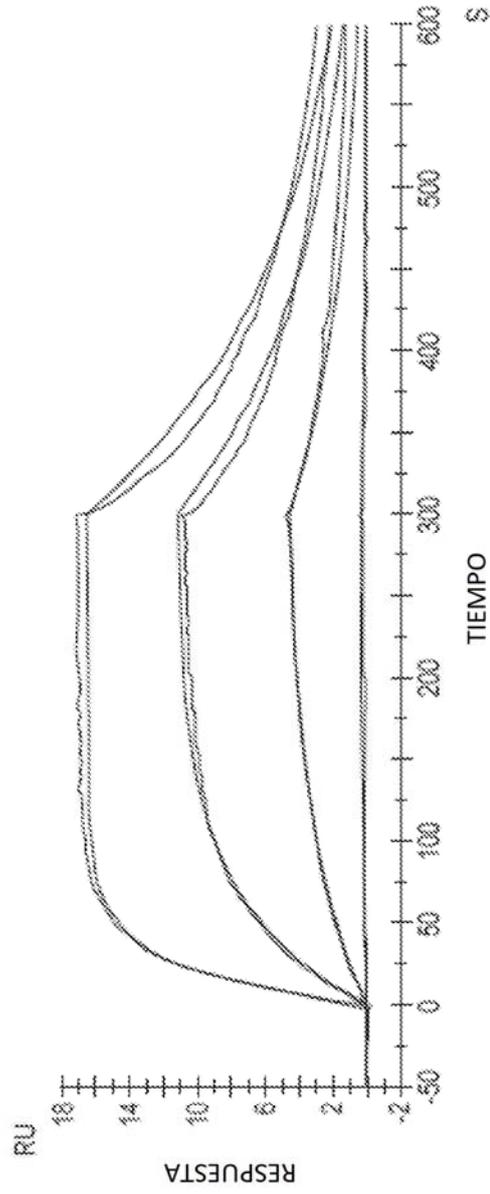


FIG. 1

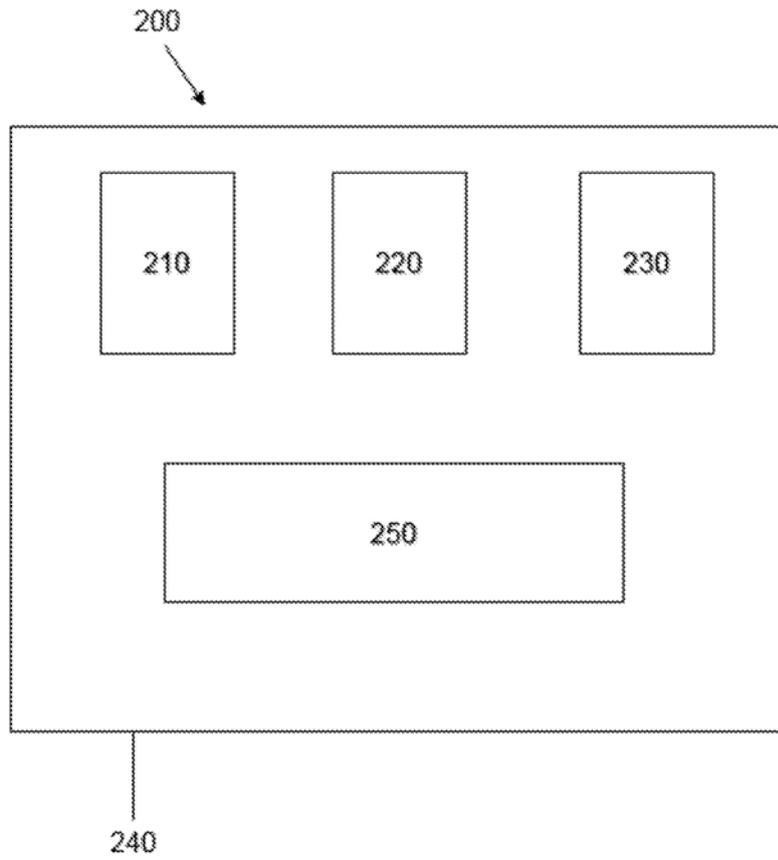


FIG. 2

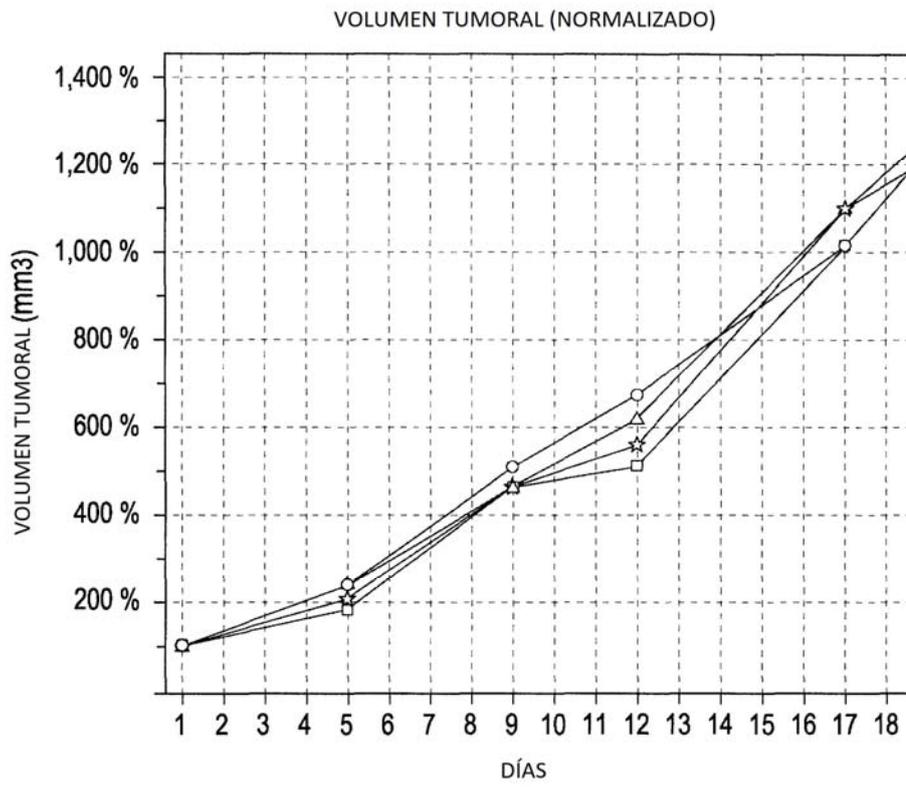


FIG. 3

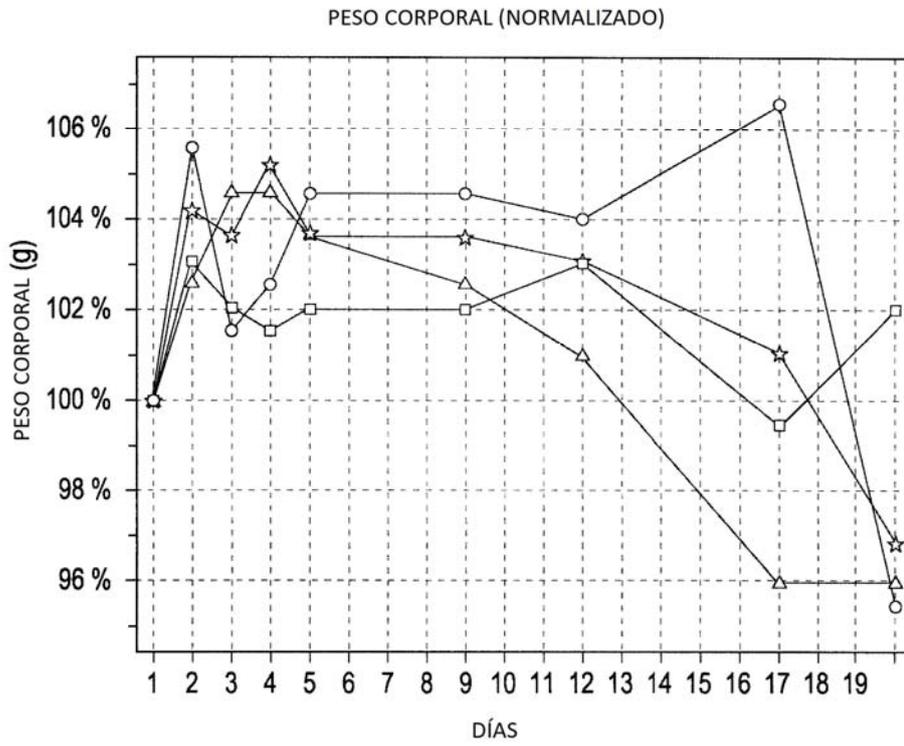


FIG. 4