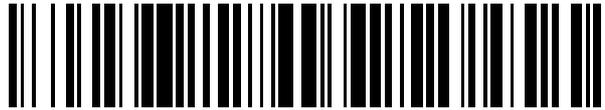


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 974**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.10.2013 PCT/US2013/063754**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.04.2014 WO14055998**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2013 E 13844157 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 2903647**

54 Título: **Anticuerpos humanos anti-VEGFR-2/KDR**

30 Prioridad:

05.10.2012 US 201261710420 P

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

09.09.2020

73 Titular/es:

**KADMON CORPORATION, LLC (100.0%)
450 East 29th Street
New York, NY 10016, US**

72 Inventor/es:

**ZHU, ZHENPING;
LU, DAN y
POLONSKAYA, ZHANNA**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 781 974 T3

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos humanos anti-VEGFR-2/KDR

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a anticuerpos que se unen a VEGFR-2. Los anticuerpos se usan para tratar enfermedades neoplásicas y trastornos hiperproliferativos, y se pueden usar solos o en combinación con otros agentes.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La angiogénesis es un proceso altamente complejo de desarrollo de nuevos vasos sanguíneos que implica la proliferación y migración de, y la infiltración tisular por las células endoteliales capilares de vasos sanguíneos preexistentes, el ensamblaje celular en estructuras tubulares, la unión de ensamblajes tubulares de reciente formación a sistemas vasculares de circuito cerrado y la maduración de vasos capilares recién formados.

La angiogénesis es importante en procesos fisiológicos normales que incluyen el desarrollo embrionario, el crecimiento folicular y la cicatrización de heridas. La angiogénesis indebida también conduce a la neovascularización en enfermedades neoplásicas y en enfermedades no neoplásicas como la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética y el glaucoma neovascular. Se ha demostrado que la terapia antiangiogénica dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) con ranibizumab (Lucentis) es efectiva para retrasar la progresión de la DMRE. Sin embargo, la neovascularización es compleja y es probable que contribuyan múltiples mecanismos angiogénicos. Sigue existiendo la necesidad de desarrollar agentes y terapias para tratar enfermedades asociadas con la neovascularización. Los anticuerpos anti-VEGFR2 se han descrito en Witte y col. (1998), Cancer Metastasis, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, NL, vol. 17, n.º 2, páginas 155-161; Goldmann y col. (2007), The FASEB Journal, vol. 21, n.º 4, páginas 1003-1012; y el documento US 8 128 932.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona anticuerpos humanos y fragmentos de los mismos que se unen a VEGFR-2 (KDR). En algunas realizaciones, los anticuerpos bloquean la unión del ligando (por ejemplo, uno o más de VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D o VEGF-E) a VEGFR-2. En algunas realizaciones, los anticuerpos neutralizan la activación de VEGFR-2. Los anticuerpos se usan para tratar enfermedades neoplásicas, que incluyen, por ejemplo, tumores sólidos y no sólidos, y trastornos hiperproliferativos. En consecuencia, la invención proporciona anticuerpos para su uso en la neutralización de la activación de KDR, inhibiendo el crecimiento tumoral, incluida la inhibición de la angiogénesis asociada al tumor, y tratando trastornos relacionados con la angiogénesis. En esta solicitud se describen kits que tienen anticuerpos humanos o fragmentos de anticuerpos que se unen a receptores VEGFR.

La presente invención proporciona un anticuerpo aislado o fragmento del mismo que se une al VEGFR2 humano, que comprende un dominio variable de la cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 4 y un dominio variable de la cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 32.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento del mismo bloquea la unión de VEGF a hVEGFR2.

La presente invención también proporciona un procedimiento de neutralización de la activación de VEGFR2 que comprende poner en contacto una célula *in vitro* con una cantidad efectiva de un anticuerpo de la invención o fragmento del mismo.

La presente invención también proporciona una cantidad efectiva de un anticuerpo de la invención o fragmento del mismo para su uso en la inhibición de la angiogénesis.

La presente invención también proporciona una cantidad efectiva de un anticuerpo de la invención o fragmento del mismo para su uso en la reducción del crecimiento tumoral.

En algunas realizaciones, el uso del anticuerpo de la invención comprende además administrar una cantidad efectiva de

- (a) un antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR);
- (b) un antagonista del receptor de tirosina quinasa de tipo fms (flt-1);
- (c) un antagonista de la quinasa 2 asociada a rho (ROCK2); o
- (d) un antagonista de metaloproteinasas de matriz.

En esta solicitud se describe una región variable de la cadena pesada aislada que comprende una secuencia CDR-1H, CDR-2H y CDR-3H, donde:

- 5 (i) la secuencia CDR-1H es GFTFSWYX₁MX₂ (SEQ ID NO: 185), donde X₁ es V o I, X₂ es G o L,
- (ii) la secuencia CDR-2H es SIX₁X₂SGGX₃TX₄YADSVKG (SEQ ID NO: 186), donde X₁ es Y o G, X₂ es P o S, X₃ es A o F, X₄ es N o D, y
- 10 (iii) la secuencia CDR-3H es GNYFDY (SEQ ID NO: 3) o GLAAPRS (SEQ ID NO: 11).

Se describe en esta solicitud una región variable de la cadena ligera aislada que comprende un CDR-1L, CDR-2L y CDR-3L, donde

- 15 (i) la secuencia CDR-1L es X₁GX₂X₃LX₄X₅X₆X₇X₈S (SEQ ID NO: 187), donde X₁ es S, Q, o T, X₂ es D, E, o Q, X₃ es K, S, N, I, o A, X₄ es G o R, X₅ es D, S, H, E, o N, X₆ es E, Y, Q, R, o N, X₇ es Y, F, o S, y X₈ es A o S, o SGSX₁SNX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈ (SEQ ID NO: 188), donde X₁ es S, o T, X₂ es I o L, X₃ es E o G, X₄ es T, S, o N, X₅ es N o Y, X₆ es T, P, A, o Y, X₇ es V o L, y X₈ es N, I, o Y, o X₁GX₂SX₃DX₄GX₅YDYVS (SEQ ID NO: 189), donde X₁ es A o T, X₂ es S o T, X₃ es H, S, o N, X₄ es I o V, y X₅ es S o A,
- 20 (ii) la secuencia CDR-2L es X₁X₂X₃X₄X₅PS (SEQ ID NO: 190), donde X₁ es Q, D, T, Y, S, o A, X₂ es D, N, S, T, V, o V, X₃ es D, N, S, T, o Y, X₄ es Q, K, N, o L, y X₅ es R o L, y
- (iii) donde la secuencia CDR-3L es QX₁WX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₃ (SEQ ID NO: 191), donde X₁ es A o T, X₂ es D o G, X₃ es R o ningún aminoácido, X₄ es S, F, en N, X₅ es S, T, en N, X₆ es S, T, o P, X₇ es A, V, L, I, o Y, y X₈ es V o L, o AX₁WDDX₂LX₃X₄X₅X₆ (SEQ ID NO: 192), donde X₁ es A, S, o T, X₂ es N o S, X₃ es N, I, o G, X₄ es G o S, X₅ es P, W, o V, y X₆ es V o L, o MYSTITX₁LL (SEQ ID NO: 193), donde X₁ es A o T.
- 25

Se describe en esta solicitud una región variable de la cadena ligera aislada que comprende un CDR-1L, CDR-2L y CDR-3L, donde

30

- (i) la secuencia CDR-1L es RASX₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇YX₈X₉ (SEQ ID NO: 194), donde X₁ es Q, E, o H, X₂ es S, R, o N, X₃ es V, I, o L, X₄ es S, R, G o N, X₅ es S o N, X₆ es S, N, W, o D, X₇ es G o ningún aminoácido, X₈ es L o F, y X₉ es A, G, M, o S,
- 35 (ii) la secuencia CDR-2L es GASX₁RAT (SEQ ID NO: 195), donde X₁ es S, T, I, o N, y
- (iii) la secuencia CDR-3L es QQX₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈ (SEQ ID NO: 196), donde X₁ es F o Y, X₂ es D, G, o Y, X₃ es S, T, o N, X₄ es S, L, o W, X₅ es P o ningún aminoácido, X₆ es P o T, X₇ es L, I, V, P, W, o Y, y X₈ es T o S.
- 40

Se describen en esta solicitud anticuerpos que se muestran en la Tabla 2. En la invención, el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena pesada que tiene la SEQ ID NO: 4. Un anticuerpo descrito en esta solicitud comprende un dominio variable de la cadena ligera que tiene la SEQ ID NO: 28. En la invención, el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena ligera que tiene la SEQ ID NO: 32.

45

En una realización de la invención, el anticuerpo se usa en un procedimiento de neutralización de la activación de VEGFR2 que comprende poner en contacto una célula *in vitro* con una cantidad efectiva del anticuerpo.

En otra realización de la invención, el anticuerpo se usa para inhibir la angiogénesis en un sujeto que comprende administrar una cantidad efectiva del anticuerpo. En ciertas realizaciones de este tipo, el anticuerpo se administra con una cantidad efectiva de un antagonista de la quinasa 2 asociada a rho (ROCK2).

50

En otra realización de la invención, el anticuerpo se usa para tratar una neoplasia o reducir el crecimiento tumoral en un sujeto que comprende administrar una cantidad efectiva del anticuerpo. En ciertas realizaciones de este tipo, el anticuerpo se administra con una cantidad efectiva de un antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). En ciertas realizaciones de este tipo, el anticuerpo se administra con una cantidad efectiva de un antagonista del receptor de tirosina quinasa tipo fms (flt-1). En otras realizaciones de este tipo, el anticuerpo se administra con una cantidad efectiva de un antagonista de la quinasa asociada a rho (ROCK). En otras realizaciones de este tipo, el anticuerpo se administra con una cantidad efectiva de un antagonista de metaloproteinasas de matriz.

55

60 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las Figuras 1A-C muestran secuencias de región variable de la cadena pesada humana, cadena ligera lambda y cadena ligera kappa, respectivamente, de anticuerpos anti-VEGFR2 identificados por expresión en fagos.

La Figura 2 muestra la unión de anticuerpos a hVEGFR2 (parte superior) y una construcción que contiene los dominios 5 2 y 3 de hVEGFR2 (centro). El panel inferior muestra un bloqueo del ligando (VEGF₁₆₅).

La Figura 3 muestra que los Mabs 101 y 102 inhiben la fosforilación estimulada por VEGFA de VEGFR2, AKT y MAPK en células endoteliales aórticas (CEA) porcinas que sobreexpresan KDR (VEGFR2 humano).

10 La Figura 4 muestra la unión a hVEGFR2 y el bloqueo del ligando VEGF₁₆₅ por Mabs 104, 105, 106 y 108. Se obtuvieron resultados similares para los Mabs 103, 107, 109 y 110 en un experimento separado. Estos Mabs contienen el dominio variable de la cadena pesada de Mab 101, recombinado con diferentes dominios variables de la cadena ligera.

15 La Figura 5 muestra que el Mab 106 de la invención y el Mab 105 inhiben la fosforilación estimulada por VEGFA de VEGFR2, AKT y MAPK en células endoteliales aórticas (CEA) porcinas que sobreexpresan KDR (VEGFR2 humano).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

20 En un aspecto, la invención proporciona nuevos anticuerpos contra VEGFR2 como se define en las reivindicaciones o se emplean fragmentos de unión a antígeno de dichos anticuerpos, que son efectivos para inhibir la transducción de señales dependiente de VEGFR2. Como se usa en esta solicitud, "inhibir un receptor" significa disminuir y/o inactivar la actividad de quinasa intrínseca del receptor para transducir una señal. Un ensayo fiable para la inhibición de VEGFR2 es la reducción de la fosforilación del receptor.

25 La presente descripción no está limitada por ningún mecanismo particular de inhibición de VEGFR2. El mecanismo seguido por un anticuerpo no es necesariamente el mismo que el seguido por otro. Algunos mecanismos posibles incluyen la prevención de la unión del ligando de VEGF al dominio de unión extracelular del VEGFR2 y la prevención de la dimerización u oligomerización de los receptores. Sin embargo, no se pueden descartar otros mecanismos.

30 Los anticuerpos son proteínas que reconocen y se unen a un antígeno o sustancia específicos. Los anticuerpos descritos en esta solicitud se unen preferentemente a KDR al menos tan fuertemente como el ligando natural. La afinidad, representada por la constante de equilibrio para la disociación de un antígeno con un anticuerpo (K_d), mide la fuerza de unión entre un determinante antigénico y un sitio de unión de anticuerpos. La avidéz es la medida de la fuerza de unión entre un anticuerpo y su antígeno. La avidéz está relacionada tanto con la afinidad entre un determinante antigénico y un sitio de unión al antígeno en el anticuerpo, como con el número de sitios de unión (valencia) por anticuerpo. Por ejemplo, un anticuerpo monovalente (por ejemplo, Fab) tiene un sitio de unión para un epítipo particular. Un anticuerpo IgG tiene dos sitios de unión a antígeno. Valores típicos de K (el recíproco de la constante de disociación K_d) son 10⁵ a 10¹¹ litros/mol. Cualquier K más débil que 10⁴ litros/mol se considera que indica una unión que no es específica.

Los anticuerpos de la invención inhiben la activación de VEGFR2. Una medida de la inhibición de VEGFR2 es la actividad reducida de tirosina quinasa del receptor. La inhibición de la tirosina quinasa se puede determinar usando procedimientos bien conocidos, como medir el nivel de autofosforilación del receptor. La inhibición de VEGFR2 también se puede observar mediante la inhibición o regulación de eventos de fosforilación de sustratos de VEGFR2 naturales o sintéticos y otros componentes de la vía de transducción de señales de VEGFR2. La fosforilación se puede detectar, por ejemplo, usando un anticuerpo específico para fosfotirosina en un ensayo ELISA o en una inmunoelectrotransferencia. Algunos ensayos para la actividad de la tirosina quinasa se describen en Panek y col., J. Pharmacol. Exp. Thera., 283: 1433-44 (1997) y Batley y col., Life Sci., 62: 143-50 (1998).

50 También se pueden usar ensayos *in vivo*. Por ejemplo, la inhibición del receptor de tirosina quinasa se puede observar mediante ensayos mitogénicos usando estirpes celulares estimuladas con ligando del receptor en presencia y ausencia de inhibidor. Por ejemplo, las células HUVEC (ATCC) estimuladas con VEGF pueden usarse para analizar la inhibición de VEGFR. Otro procedimiento implica probar la inhibición del crecimiento de células tumorales que expresan VEGF, usando, por ejemplo, células tumorales humanas inyectadas en un ratón. Véase la patente de EE. UU. n.º 6.365.157 (Rockwell y col).

La invención proporciona anticuerpos anti-VEGFR2 y también se refiere a ácidos nucleicos que codifican dichos anticuerpos y composiciones que comprenden dichos anticuerpos. En esta solicitud se describe una región variable de la cadena pesada de anticuerpo aislada que comprende una secuencia CDR-1H, CDR-2H y CDR-3H, donde:

(i) la secuencia CDR-1H es GFTFSWYX₁MX₂ (SEQ ID NO: 185), donde X₁ es V o I, X₂ es G o L,

(ii) la secuencia CDR-2H es SIX₁X₂SGGX₃TX₄YADSVKG (SEQ ID NO: 186), donde X₁ es Y o G, X₂ es P o S, X₃ es A o F, X₄ es N o D, y

5 (iii) la secuencia CDR-3H es GNYFDY (SEQ ID NO: 3) o GLAAPRS (SEQ ID NO: 11).

Se describe en esta solicitud una región variable de la cadena ligera aislada que comprende un CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, donde

10 (i) la secuencia CDR-L1 es X₁GX₂X₃LX₄X₅X₆X₇X₈S (SEQ ID NO: 187), donde X₁ es S, Q, o T, X₂ es D, E, o Q, X₃ es K, S, N, I, o A, X₄ es G o R, X₅ es D, S, H, E, o N, X₆ es E, Y, Q, R, o N, X₇ es Y, F, o S, y X₈ es A o S, o SGSX₁SNX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈ (SEQ ID NO: 188), donde X₁ es S, o T, X₂ es I o L, X₃ es E o G, X₄ es T, S, o N, X₅ es N o Y, X₆ es T, P, A, o Y, X₇ es V o L, y X₈ es N, I, o Y, o X₁GX₂SX₃DX₄GX₅YDYVS (SEQ ID NO: 189), donde X₁ es A o T, X₂ es S o T, X₃ es H, S, o N, X₄ es I o V, y X₅ es S o A,

15 (ii) la secuencia CDR-L2 es X₁X₂X₃X₄X₅PS (SEQ ID NO: 190), donde X₁ es Q, D, T, Y, S, o A, X₂ es D, N, S, T, o V, X₃ es D, N, S, T, o Y, X₄ es Q, K, N, o L, y X₅ es R o L, y

20 (iii) donde la secuencia CDR-L3 es QX₁WX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈ (SEQ ID NO: 191), donde X₁ es A o T, X₂ es D o G, X₃ es R o ningún aminoácido, X₄ es S, F, o N, X₅ es S, T, o N, X₆ es S, T, o P, X₇ es A, V, L, I, o Y, y X₈ es V o L, o AX₁WDDX₂LX₃X₄X₅X₆ (SEQ ID NO: 192, donde X₁ es A, S, o T, X₂ es N o S, X₃ es N, I, o G, X₄ es G o S, X₅ es P, W, o V, y X₆ es V o L, o MYSTITX₁LL (SEQ ID NO: 193), donde X₁ es A o T.

25 Se describe en esta solicitud una región variable de la cadena ligera aislada que comprende un CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, donde

(i) la secuencia CDR-L1 es RASX₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇YX₈X₉ (SEQ ID NO: 194), donde X₁ es Q, E, o H, X₂ es S, R, o N, X₃ es V, I, o L, X₄ es S, R, G o N, X₅ es S o N, X₆ es S, N, W, o D, X₇ es G o ningún aminoácido, X₈ es L o F, y X₉ es A, G, M, o S,

30 (ii) la secuencia CDR-L2 es GASX₁RAT (SEQ ID NO: 195), donde X₁ es S, T, I, o N, y

(iii) la secuencia CDR-L3 es QQX₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈ (SEQ ID NO: 196), donde X₁ es F o Y, X₂ es D, G, o Y, X₃ es S, T, o N, X₄ es S, L, o W, X₅ es P o ningún aminoácido, X₆ es P o T, X₇ es L, I, V, P, W, o Y, y X₈ es T o S.

35 En esta solicitud se describe un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las secuencias CDR de dominio variable de la cadena ligera y dominio variable de la cadena pesada expuestas anteriormente.

40 Se proporcionan ejemplos no limitantes de secuencias de anticuerpos de unión a VEGFR2. Como se describe en esta invención, a partir de bibliotecas de expresión en fagos Fab humano, se identificaron dos anticuerpos neutralizantes que se unen al VEGFR2 humano, bloquean la unión del ligando VEGFA al hVEGFR2 e inhiben la fosforilación del VEGFR2 y la transducción de las señales corriente abajo estimuladas por VEGFA. La Tabla 1 indica las secuencias de aminoácidos de las CDR y los dominios variables de los anticuerpos. Las K_d de Mab 101 y Mab 102 son
45 aproximadamente 6,6 nM y 1,7 nM, respectivamente.

Tabla 1 - Secuencias de aminoácidos de anticuerpos por SEQ ID NO								
Mab	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	dominio V _H	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	dominio V _L
101	1	2	3	4	5	6	7	8
102	9	10	11	12	13	14	15	16

La cadena pesada de Mab 101 se barajó con genes de cadena ligera κ (biblioteca κ) y genes de cadena ligera λ (biblioteca λ). Se encontraron 20 variantes únicas de la cadena ligera λ mediante el intercambio de la biblioteca λ
50 contra VEGFR2 humano y VEGFR2 de ratón. Se encontraron 22 variantes únicas de cadena ligera κ mediante el intercambio de la biblioteca κ contra VEGFR2 humano y VEGFR2 de ratón. La Tabla 2 indica las secuencias de aminoácidos de las CDR y los dominios variables de las cadenas ligeras. Las K_d de Mabs 105, 106 y 107 aumentaron aproximadamente 10 veces (0,24 nM, 0,22 nM y 0,12 nM, respectivamente). Al igual que el anticuerpo parental, estos anticuerpos se unen a VEGFR2 y bloquean la unión de VEGFA a VEGFR2 e inhiben la fosforilación estimulada por
55 VEGFA de VEGFR2, AKT y MAPK. (Fig. 4).

Varios de los anticuerpos, incluidos los Mabs 138, 139, 140 y 146, también reaccionan de forma cruzada con VEGFR2 de ratón. Estos anticuerpos también inhibieron la fosforilación estimulada por VEGFA de VEGFR2 y las moléculas de transducción de señales corriente abajo, incluida MAPK.

5

Tabla 2 - Cadenas ligeras κ y λ por SEQ ID NO

Mab	cadena ligera	SEQ ID NO				Mab	cadena ligera	SEQ ID NO			
		CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	V _L			CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	V _L
103	λ	17	18	19	20	124	κ	101	102	103	104
104	λ	21	22	23	24	125	κ	105	106	107	108
105	λ	25	26	27	28	126	κ	109	110	111	112
106	λ	29	30	31	32	127	κ	113	114	115	116
107	λ	33	34	35	36	128	κ	117	118	119	120
108	λ	37	38	39	40	129	κ	121	122	123	124
109	λ	41	42	43	44	130	κ	125	126	127	128
110	λ	45	46	47	48	131	κ	129	130	131	132
111	λ	49	50	51	52	132	κ	133	134	135	136
112	λ	53	54	55	56	133	κ	137	138	139	140
113	λ	57	58	59	60	134	κ	141	142	143	144
114	λ	61	62	63	64	135	κ	145	146	147	148
115	λ	65	66	67	68	136	κ	149	150	151	152
116	λ	69	70	71	72	137	κ	153	154	155	156
117	λ	73	74	75	76	138	κ	157	158	159	160
118	λ	77	78	79	80	139	κ	161	162	163	164
119	λ	81	82	83	84	140	κ	165	166	167	168
120	λ	85	86	87	88	141	κ	169	170	171	172
121	λ	89	90	91	92	142	κ	173	174	175	176
122	λ	93	94	95	96	143	K	177	178	179	180
123	κ	97	98	99	100	144	κ	181	182	183	184

10 En esta solicitud se describe un anticuerpo VEGFR2 aislado y fragmentos de unión a VEGFR2 del mismo, que comprende una, dos o tres CDR de cadena pesada y una, dos o tres CDR de cadena ligera, seleccionadas de entre las secuencias expuestas en la Tabla 1 y la Tabla 2. En un anticuerpo descrito en esta solicitud, cuando se selecciona más de una CDR de entre las secuencias presentadas en la Tabla 1 y la Tabla 2, las diferentes CDR no necesitan seleccionarse del mismo anticuerpo monoclonal presentado en esas tablas, pero pueden seleccionarse de entre dos o más dominios variables de anticuerpo presentados en las tablas. Las realizaciones específicas incluyen, pero no se limitan a, lo siguiente. Un anticuerpo VEGFR2 aislado descrito en esta solicitud comprende una, dos o tres CDR de cadena pesada que tienen SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 3. Un anticuerpo descrito en esta solicitud comprende una, dos o tres CDR de cadena ligera que tienen SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 y SEQ ID NO: 7. Un anticuerpo descrito en esta solicitud comprende una, dos o tres CDR de cadena ligera que tienen secuencias como se expone en la Tabla 1 o 2. Los ejemplos no limitativos incluyen una región variable de la cadena ligera que comprende una o más de SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26 y SEQ ID NO: 27, una o más de SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, y SEQ ID NO: 31, o una o más de SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34 y SEQ ID NO: 35. Un anticuerpo VEGFR2 descrito en esta solicitud comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 12. Un anticuerpo VEGFR2 descrito en esta solicitud comprende un dominio variable de la cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 31 o SEQ ID NO: 35. En esta solicitud se

describen anticuerpos que comprenden uno de los dominios variables de la cadena pesada mencionados anteriormente y uno de los dominios variables de la cadena ligera mencionados anteriormente. Como se describe en esta solicitud, los anticuerpos contra VEGFR2 o fragmentos de unión de los mismos comprenden una o más CDR o uno o más dominios variables con una secuencia de aminoácidos al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, idéntica a la CDR y las secuencias de dominio variable expuestas en la Tabla 1 o 2.

"Identidad" se refiere al número o porcentaje de posiciones idénticas compartidas por dos secuencias de aminoácidos o de ácido nucleico, teniendo en cuenta el número de espacios, y la longitud de cada espacio, que es necesario que se introduzca para el alineamiento óptimo de las dos secuencias. "Sustancialmente idéntica" significa una secuencia de aminoácidos que difiere solo en sustituciones conservativas de aminoácidos, por ejemplo, la sustitución de un aminoácido por otro de la misma clase (por ejemplo, valina por glicina, arginina por lisina, etc.) o en una o más sustituciones, deleciones o inserciones no conservativas situadas en posiciones de la secuencia de aminoácidos que no destruyen la función de la proteína. Preferentemente, la secuencia de aminoácidos es al menos 80 %, más preferentemente al menos aproximadamente 85 %, y lo más preferentemente al menos 90 % similar a otra secuencia de aminoácidos. Los procedimientos y programas informáticos para determinar la similitud de secuencia están disponibles públicamente, incluyendo, entre otros, el paquete de programa GCG (Devereux y col., *Nucleic Acids Research* 12: 387, 1984), BLASTP, BLASTN, FASTA (Altschul y col., *J. Mol. Biol.* 215:403 (1990)), y el programa ALIGN (versión 2.0). El bien conocido algoritmo de Smith Waterman también se puede usar para determinar la similitud. El programa BLAST está disponible públicamente en NCBI y otras fuentes (BLAST Manual, Altschul, y col., NCBI NLM NIH, Bethesda, Md. 20894; BLAST 2.0 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>). Al comparar secuencias, estos procedimientos consideran diversas sustituciones, deleciones y otras modificaciones. Las sustituciones conservativas incluyen normalmente sustituciones dentro de los siguientes grupos: glicina, alanina, valina, isoleucina, leucina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina, serina, treonina, lisina, arginina y fenilalanina, tirosina.

Los anticuerpos descritos en esta solicitud también incluyen aquellos para los que las características de unión se han mejorado mediante mutación directa, procedimientos de maduración por afinidad, expresión en fagos o intercambio de cadenas. La afinidad y la especificidad pueden modificarse o mejorarse mutando CDR e identificando de manera selectiva sitios de unión a antígeno que tengan las características deseadas. Las CDR se pueden mutar de varias formas. Una forma es aleatorizar residuos individuales o combinaciones de residuos de modo que, en una población de sitios de unión al antígeno de lo contrario idénticos, los veinte aminoácidos se encuentren en posiciones particulares. Como alternativa, las mutaciones pueden inducirse en un intervalo de residuos de CDR mediante procedimientos de PCR propensos a error (véase, por ejemplo, Hawkins y col., *J. Mol. Biol.*, 226: 889-896 (1992)). Por ejemplo, los vectores de expresión en fagos que contienen genes de región variable de la cadena pesada y ligera pueden propagarse en cepas mutantes de *E. coli* (véase, por ejemplo, Low y col., *J. Mol. Biol.*, 250: 359-368 (1996)). Estos procedimientos de mutagénesis son ilustrativos de los muchos procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

Para minimizar la inmunogenicidad de los anticuerpos que se unen a los receptores de VEGF, la presente invención proporciona anticuerpos que comprenden secuencias de dominio humano variable y constante. Los anticuerpos pueden ser o pueden combinar miembros de cualquier clase de inmunoglobulina, como IgG, IgM, IgA, IgD o IgE, y sus subclases. La clase de anticuerpo se puede seleccionar para optimizar las funciones efectoras (por ejemplo, citotoxicidad dependiente del complemento (CDC, por sus siglas en inglés) y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés) de anticuerpos naturales.

Ciertas realizaciones de la invención implican el uso de fragmentos de anticuerpos de unión a VEGFR2. Un Fv es el fragmento más pequeño que contiene un dominio variable completo de cadena pesada y ligera, incluidos los seis bucles hipervariables (CDR). Al carecer de dominios constantes, los dominios variables están asociados de forma no covalente. Las cadenas pesadas y ligeras pueden conectarse en una cadena de polipéptidos única (un "Fv de cadena sencilla" o "scFv") usando un conector que permite que los dominios V_H y V_L se asocien para formar un sitio de unión a antígeno. En una realización de la invención, el conector es (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)₃. Dado que los fragmentos scFv carecen de los dominios constantes de los anticuerpos completos, son considerablemente más pequeños que los anticuerpos completos. Los fragmentos scFv también están libres de interacciones normales de dominio constante de cadena pesada con otras moléculas biológicas que pueden ser indeseadas en ciertas realizaciones.

También se pueden usar fragmentos de un anticuerpo que contiene dominios constantes V_H, V_L y opcionalmente C_L, C_H u otros. Los fragmentos monovalentes de anticuerpos generados por la digestión con papaína se denominan Fab y carecen de la región bisagra de la cadena pesada. Fragmentos generados por la digestión con pepsina, denominada F(ab')₂, retienen la bisagra de la cadena pesada y son divalentes. Dichos fragmentos también se pueden producir de forma recombinante. Muchos otros fragmentos de anticuerpos de unión a antígeno útiles son conocidos en la técnica e incluyen, sin limitación, diacuerpos, triacuerpos, anticuerpos de dominio sencillo y otras formas monovalentes y multivalentes.

También se describen en esta solicitud proteínas de unión a antígeno multivalentes, que pueden estar en forma, sin limitación, de anticuerpos, fragmentos de unión a antígeno de los mismos y proteínas que comprenden la totalidad o parte de porciones de anticuerpos de unión a antígeno. Las proteínas de unión a antígeno multivalentes pueden ser

5 monoespecíficas, biespecíficas o multiespecíficas. El término especificidad se refiere al número de diferentes tipos de determinantes antigénicos a los que puede unirse una molécula particular. Si una molécula de inmunoglobulina se une a un solo tipo de determinante antigénico, la molécula de inmunoglobulina es monoespecífica. Si la molécula de inmunoglobulina se une a diferentes tipos de determinantes antigénicos, entonces la molécula de inmunoglobulina es multiespecífica.

10 Por ejemplo, un anticuerpo de cadena sencilla multivalente biespecífico permite el reconocimiento de dos tipos diferentes de epítomos. Ambos epítomos pueden estar en el mismo antígeno (por ejemplo, VEGFR2). Alternativamente, un epítomo puede estar en un antígeno (por ejemplo, VEGFR2), y el segundo epítomo en un antígeno diferente.

15 Como se describe en esta solicitud, un anticuerpo de cadena sencilla multivalente incluye un fragmento de cadena ligera variable unido a un fragmento de cadena pesada variable (similar a un scFv), que está unido además por otro enlazador peptídico a al menos otro dominio de unión a antígeno. Típicamente, el enlazador peptídico está compuesto por aproximadamente quince residuos de aminoácidos. Preferentemente, el número de dominios V_L y V_H es equivalente. Por ejemplo, un anticuerpo bivalente de cadena sencilla se puede representar de la siguiente manera:

20 $V_L-L_1-V_H-L_2-V_L-L_3-V_H$ o $V_L-L_1-V_H-L_2-V_H-L_3-V_L$ o $V_H-L_1-V_L-L_2-V_H-L_3-V_L$ o $V_H-L_1-V_L-L_2-V_L-L_3-V_H$. Los anticuerpos multivalentes de cadena sencilla que son trivalentes o mayores tienen uno o más fragmentos de anticuerpos unidos a un anticuerpo bivalente de cadena sencilla por enlaces peptídicos adicionales. Un ejemplo de un anticuerpo trivalente de cadena sencilla es: $V_L-L_1-V_H-L_2-V_L-L_1-V_H-L_2-V_L-L_1-V_H$.

25 Se pueden combinar dos anticuerpos de cadena sencilla para formar un diacuerpo, también conocido como dímero bivalente. Los diacuerpos tienen dos cadenas. Cada cadena del diacuerpo incluye un dominio V_H conectado a un dominio V_L por un enlazador corto de aproximadamente 5-10 residuos de aminoácidos, por ejemplo (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser), (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)₂. Dichos enlazadores son lo suficientemente cortos para impedir el emparejamiento entre cadenas entre dominios en la misma cadena, lo que impulsa el emparejamiento entre cadenas entre dominios

30 complementarios en diferentes cadenas y recrea dos sitios de unión a antígeno. La estructura del diacuerpo es rígida y compacta, con sitios de unión a antígeno en los extremos opuestos de la molécula. Los diacuerpos pueden ser monoespecíficos o biespecíficos.

Se pueden combinar tres anticuerpos de cadena sencilla para formar un triacuerpo, también conocido como trímeros

35 trivalentes. Como se describe en esta solicitud, los triacuerpos se construyen con el extremo carboxi-terminal de un dominio V_L o V_H directamente fusionado al extremo amino-terminal de un dominio V_H o V_L , es decir, sin ninguna secuencia enlazadora. El triacuerpo tiene tres cabezas de Fv con los polipéptidos dispuestos de forma cíclica, de la cabeza a la cola. Una posible conformación de la molécula de triacuerpo es plana con los tres sitios de unión ubicados en un plano en un ángulo de 120 grados entre sí. Los triacuerpos pueden ser monoespecíficos, biespecíficos o

40 triespecíficos.

Se entiende que los anticuerpos anti-VEGFR2 de la invención, cuando se usan en un mamífero con fines de profilaxis o tratamiento, se administrarán en forma de una composición que comprende adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, uno o

45 más de agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y similares, así como combinaciones de los mismos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden comprender además pequeñas cantidades de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes o tampones, que potencian la vida útil o la eficacia de los anticuerpos.

50 En el uso médico de la presente invención, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo de la invención a un mamífero que lo necesita. El término "administrar", como se usa en esta solicitud, significa administrar los anticuerpos de la presente invención a un mamífero mediante cualquier procedimiento que pueda lograr el resultado buscado. Se pueden administrar, por ejemplo, por vía intravenosa o intramuscular. Aunque los anticuerpos humanos de la invención son particularmente útiles para la administración a humanos, también pueden administrarse

55 a otros mamíferos. El término "mamífero", como se usa en esta solicitud, pretende incluir, pero no se limita a, humanos, animales de laboratorio, mascotas domésticas y animales de granja. "Cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de anticuerpo de la presente invención que, cuando se administra a un mamífero, es efectiva para producir el efecto terapéutico deseado, tal como inhibir la actividad de la quinasa. Por ejemplo, dependiendo de la enfermedad, para un anticuerpo, esto puede requerir 0,1, 1,0, 3,0, 6,0 o 10,0 mg/Kg. Para una IgG que tiene una masa

60 molecular de 150.000 g/mol (dos sitios de unión), estas dosis corresponden a aproximadamente 18 nM, 180 nM, 540 nM, 1,08 μ M y 1,8 μ M de sitios de unión para un volumen sanguíneo de 5 l.

Los anticuerpos de la invención son útiles para inhibir el crecimiento tumoral, la angiogénesis asociada con el crecimiento tumoral u otra afección patológica asociada con la angiogénesis. Los tumores que pueden tratarse incluyen tumores primarios, tumores metastásicos y tumores refractarios. Los tumores refractarios incluyen tumores que no responden o son resistentes al tratamiento con agentes quimioterapéuticos solos, anticuerpos solos, radiación sola o combinaciones de los mismos. Los tumores refractarios también abarcan tumores que parecen estar inhibidos por el tratamiento con dichos agentes, pero que reaparecen hasta cinco años, a veces hasta diez años o más después de suspender el tratamiento. Los anticuerpos son efectivos para tratar tumores vascularizados y tumores que no están vascularizados, o que aún no están vascularizados sustancialmente.

10 Los ejemplos de tumores sólidos que pueden tratarse en consecuencia incluyen carcinoma de mama, carcinoma de pulmón, carcinoma colorrectal, carcinoma pancreático, glioma y linfoma. Algunos ejemplos de tales tumores incluyen tumores epidermoides, tumores escamosos, como tumores de cabeza y cuello, tumores colorrectales, tumores de próstata, tumores de mama, tumores de pulmón, incluidos tumores de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, tumores pancreáticos, tumores de tiroides, tumores de ovario y tumores hepáticos. Otros ejemplos incluyen el sarcoma de Kaposi, neoplasias del SNC, neuroblastomas, hemangioblastomas capilares, meningiomas y metástasis cerebrales, melanoma, carcinomas gastrointestinales y renales y sarcomas, rhabdomyosarcoma, glioblastoma, preferentemente glioblastoma multiforme y leiomyosarcoma. Los ejemplos de cánceres de piel vascularizados para los que los antagonistas de esta invención son efectivos incluyen carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales y cánceres de piel que pueden tratarse suprimiendo el crecimiento de queratinocitos malignos, como los queratinocitos malignos humanos.

Los ejemplos de tumores no sólidos incluyen leucemia, mieloma múltiple y linfoma. Algunos ejemplos de leucemias incluyen leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia eritrocítica o leucemia monocítica. Algunos ejemplos de linfomas incluyen el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin.

Los anticuerpos de la invención también pueden usarse para tratar o impedir afecciones patológicas caracterizadas por angiogénesis excesiva, que implican, por ejemplo, vascularización y/o inflamación, como aterosclerosis, artritis reumatoide (AR), hemangiomas, angiofibromas y psoriasis. Otros ejemplos no limitantes de enfermedad angiogénica no neoplásica son retinopatía del prematuro (fibroplasia retrolental), rechazo del injerto corneal, diabetes mellitus insulino dependiente, esclerosis múltiple, miastenia grave, enfermedad de Crohn, nefritis autoinmune, cirrosis biliar primaria, pancreatitis aguda, rechazo del aloinjerto, inflamación alérgica, dermatitis por contacto y reacciones de hipersensibilidad tardía, enfermedad inflamatoria intestinal, choque séptico, osteoporosis, osteoartritis, defectos cognitivos inducidos por inflamación neuronal, síndrome de Osler-Weber, restinosis e infecciones fúngicas, parasitarias y virales, incluidas las infecciones por citomegalovirus.

Las enfermedades oculares caracterizadas por angiogénesis excesiva incluyen glaucoma neovascular, retinopatía proliferativa que incluye retinopatía diabética proliferativa y degeneración macular. Los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención pueden usarse para tratar enfermedades y trastornos oculares. Los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención pueden usarse para tratar la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), que se produce en formas "secas" y "húmedas". La forma "húmeda" de DMRE causa pérdida de visión debido al crecimiento anormal de los vasos sanguíneos (neovascularización). La hemorragia, las fugas y las cicatrices de estos vasos sanguíneos retinianos eventualmente causan daños irreversibles a los fotorreceptores. La forma seca resulta de la atrofia de la capa epitelial del pigmento de la retina, que causa pérdida de visión a través de la pérdida de fotorreceptores (bastones y conos) en la parte central del ojo. Los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención pueden usarse para tratar la neovascularización coroidea (NVC). La neovascularización coroidea es un proceso en el que crecen nuevos vasos sanguíneos en la coroides, a través de la membrana de Bruch e invaden el espacio subretiniano, y es un síntoma de, entre otras causas, degeneración macular relacionada con la edad, miopía y trauma ocular. Los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención pueden usarse para tratar el edema macular diabético (EMD). Los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención pueden usarse para tratar el edema macular que es secundario a la oclusión de la vena retiniana ramificada (OVR) u oclusión de la vena retiniana central (OVR). Otras enfermedades tratables según la invención incluyen, sin limitación, neovascularización del iris, uveítis, glaucoma neovascular y retinitis del prematuro (RDP). El procedimiento de tratamiento puede ser profiláctico, como evitar la neovascularización corneal después del trasplante corneal, o modular el proceso de curación de heridas en la cirugía de trabeculectomía.

Los anticuerpos y los fragmentos de unión a antígeno de la invención pueden administrarse ventajosamente con segundos agentes a pacientes que los necesiten. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un anticuerpo VEGFR-2 de la invención se administra a un sujeto con un agente antineoplásico. En algunas realizaciones, se administra un anticuerpo VEGFR-2 a un sujeto con un segundo inhibidor de la angiogénesis. En algunas realizaciones, un anticuerpo VEGFR-2 de la invención se administra con un agente antiinflamatorio o un inmunosupresor.

- Los agentes antineoplásicos incluyen agentes quimioterapéuticos citotóxicos, moléculas pequeñas dirigidas y moléculas biológicas, y radiación. Entre los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos se incluyen cisplatino, dacarbazina (DTIC), dactinomicina, irinotecán, mecloretamina (mostaza nitrogenada), estreptozocina, ciclofosfamida, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), doxorubicina (adriamicina, daunorubicina, procarbazona, 5 mitomicina, citarabina, etopósido, metotrexato, 5-fluorouracilo, vinblastina, vincristina, bleomicina, paclitaxel (taxol), docetaxel (taxotere), aldesleucina, asparaginasa, busulfán, carboplatino, cladribina, dacarbazina, floxuridina, fludarabina, hidroxiaurea, ifosfamida, interferón alfa, leuprolida, megestrol, melfalán, mercaptopurina, plicamicina, mitotano, pegaspargasa, pentostatina, pipobromán, plicamicina, estreptozocina, tamoxifeno, tenipósido, testolactona, tioguanina, tiotepa, mostaza uracilo, vinorelbina, clorambucilo, taxol y combinaciones de los mismos.
- 10 Las moléculas pequeñas dirigidas y las moléculas biológicas incluyen, sin limitación, inhibidores de componentes de vías de transducción de señales, tales como moduladores de tirosina quinasa e inhibidores de receptores de tirosina quinasa, y agentes que se unen a antígenos específicos de tumor. Ejemplos no limitantes de receptores del factor de crecimiento que participan en la tumorigénesis son los receptores para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGFR), el factor de crecimiento nervioso (NGFR) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) y los receptores de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, incluidos EGFR (erbB1), HER2 (erbB2), erbB3 y erbB4.
- 15 Los antagonistas de EGFR inducen anticuerpos que se unen a EGFR o a un ligando de EGFR, e inhiben la unión del ligando y/o la activación del receptor. Por ejemplo, el agente puede bloquear la formación de dímeros receptores o heterodímeros con otros miembros de la familia EGFR. Los ligandos para EGFR incluyen, por ejemplo, EGF, TGF- α , amfíregulina, EGF de unión a heparina (HB-EGF) y betarecululina. Un antagonista de EGFR puede unirse externamente a la porción extracelular de EGFR, lo que puede o no inhibir la unión del ligando, o internamente al dominio de tirosina quinasa. Los antagonistas de EGFR incluyen además agentes que inhiben la transducción de señal dependiente de EGFR, por ejemplo, inhibiendo la función de un componente de la vía de transducción de señal de EGFR. Los ejemplos de antagonistas de EGFR que se unen a EGFR incluyen, sin limitación, moléculas biológicas, tales como anticuerpos (y equivalentes funcionales de los mismos) específicos para EGFR, y moléculas pequeñas, como inhibidores de quinasa sintéticas que actúan directamente sobre el dominio citoplasmático de EGFR.
- 20 Los inhibidores biológicos y de moléculas pequeñas incluyen inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), incluyendo gefitinib, erlotinib y cetuximab, inhibidores de HER2 (por ejemplo, trastuzumab, trastuzumab emtansina (trastuzumab-DM1; T-DM1) y pertuzumab), anticuerpos anti-VEGF y fragmentos (por ejemplo, bevacizumab), anticuerpos que inhiben CD20 (por ejemplo, rituximab, ibritumomab), anticuerpos anti-VEGFR (por ejemplo, ramucirumab (IMC-1121B), IMC-1C11 y CDP791), anticuerpos anti-PDGFR e imatinib. Los inhibidores de la 25 quinasa de moléculas pequeñas pueden ser específicos para una tirosina quinasa particular o pueden ser inhibidores de dos o más quinasa. Por ejemplo, el compuesto N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR, 6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c] pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina (también conocida como XL647, EXEL-7647 y KD-019) es un inhibidor *in vitro* de varios receptores de tirosina quinasa (RTK), incluyendo EGFR, EphB4, KDR (VEGFR), Flt4 (VEGFR3) y ErbB2, y también es un inhibidor de la SRC quinasa, que está involucrada en vías que provocan la falta de respuesta de los tumores a ciertos TKI. En una realización de la invención, el tratamiento de un sujeto necesitado comprende la administración de un inhibidor de rho-quinasa de Fórmula I y la administración de KD-019.
- 30 Dasatinib (BMS-354825; Bristol-Myers Squibb, Nueva York) es otro inhibidor de Src competitivo de sitio ATP biodisponible por vía oral. Dasatinib también se dirige a Bcr-Abl (aprobado por la FDA para su uso en pacientes con leucemia mielógena crónica (LMC) o leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosómica positiva (Ph+) de Filadelfia), así como c-Kit, PDGFR, c-FMS, EphA2, y SFKs. Otros dos inhibidores orales de la tirosina quinasa de Src y Bcr-Abl son bosutinib (SKI-606) y saracatinib (AZD0530).
- 45 Si bien el VEGFR2 media la mayoría de los efectos corriente abajo del VEGF en la angiogénesis, puede ser ventajoso administrar un segundo inhibidor de la angiogénesis. Los anticuerpos anti-VEGFR-2 de la invención pueden administrarse con anticuerpos que neutralizan otros receptores implicados en el crecimiento tumoral o la angiogénesis.
- Los ejemplos no limitantes de agentes de unión a VEGF incluyen anticuerpos contra VEGF y trampas de VEGF (es decir, dominios de unión a ligando de receptores de VEGF). Dos ejemplos de anticuerpos (incluidos los fragmentos de anticuerpos que se unen a VEGF) son bevacizumab (Avastin), un anticuerpo que se une a VEGF-A, y ranibizumab (Lucentis), un Fab derivado de bevacizumab. En general, una trampa de VEGF es una proteína que comprende dominios de unión a VEGF de una o más proteínas receptoras de VEGF. Las trampas de VEGF incluyen, sin limitación, VEGFR-1 soluble, neuropilina 1 soluble (NRP1), VEGFR-3 soluble (que une VEGF-C y VEGF-D) y aflibercept (Zaltrap; 55 Eylea; trampa de VEGF R1R2), comprendidas por segmentos de los dominios extracelulares de receptores de factor de crecimiento endotelial vascular humano VEGFR1 y VEGFR2 fusionados a la región constante (Fc) de IgG1 humana. Conbercept (KH902) es una proteína de fusión que contiene el dominio extracelular 2 de VEGFR-1 (Flt-1) y el dominio
- 60

extracelular 3, 4 de VEGFR-2 (KDR) fusionado a la porción Fc de IgG1 humano. Se describen varias trampas de VEGF que contienen dominios similares a Ig de KDR y FLT-1 en diversas combinaciones en la patente de EE. UU. Patente 8,216,575. Las DARPins (un acrónimo para proteínas diseñadas con motivos repetidos de anquirina) son proteínas miméticas de anticuerpos genomanipuladas que normalmente exhiben una unión a proteínas diana altamente
 5 específica y de alta afinidad. DARPIn® MP0112 es un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y ha entrado en ensayos clínicos para el tratamiento de la degeneración macular húmeda y el edema macular diabético.

La expresión de VEGF puede ser dirigida. Por ejemplo, el inhibidor de VEGF PTC299 se dirige a VEGF después de la transcripción uniendo selectivamente las regiones 5' y 3' no traducidas (RNT) del ARN mensajero (ARNm) de VEGF,
 10 impidiendo así la traducción de VEGF. Pegaptanib (Macugen) es un aptámero de ARN dirigido contra VEGF-165.

El factor de crecimiento placentario (P1GF) se ha implicado en la angiogénesis patológica. P1GF está estructuralmente relacionado con VEGF y también es un ligando para VEGFR-1. En consecuencia, las trampas de VEGF que comprenden el dominio extracelular de VEGFR1 (véase anteriormente) son útiles para dirigirse a P1GF. Los agentes
 15 antiangiogénicos incluyen además aquellos que se unen al receptor VEGFR-1/Flt-1. Las proteínas de unión a antígeno que se unen al dominio extracelular de VEGFR-1 pueden bloquear la unión de uno o ambos de sus ligandos, VEGF y P1GF, y/o neutralizar la activación inducida por VEGF o inducida por P1GF de VEGFR-1.

PDGF se compone de cuatro cadenas de polipéptidos que forman los homodímeros PDGF-AA, BB, CC y DD, así como el heterodímero PDGF-AB. Los receptores PDGF (PDGFR) α y β median las funciones PDGF. Específicamente, PDGFR α se une a PDGF-AA, -BB, -AB y -CC, mientras que PDGFR β interactúa con -BB y -DD. Los
 20 ejemplos no limitantes de agentes de unión a PDGF incluyen anticuerpos anti-PDGF y trampas de PDGF. Los agentes que se dirigen a PDGF incluyen Fovista™ (E10030, Ophthotech), un aptámero pegilado dirigido a PDGF-B y AX102 (Sennino y col., 2007, Cancer Res. 75(15):7359-67), un aptámero de oligonucleótidos de ADN que se une a PDGF-B.

Los agentes que se dirigen a los receptores PDGF incluyen ramucirumab (IMC-3G3, IgG₁ humana), un anticuerpo anti-PDGFR α , crenolanib (CP-868596), un inhibidor selectivo de PDGFR α (CI₅₀ = 0,9 nM) y PDGFR β (CI₅₀ = 1,8 nM), y nilotinib (Tasigna®), un inhibidor de PDGFR α y PDGFR β y otras tirosina quinasas.

Los inhibidores de angiogénesis incluyen agentes intracelulares que bloquean la transducción de señales mediada por, por ejemplo, VEGF, PDGF, ligandos de receptores VEGF o PDGF, o complemento. Los agentes intracelulares que inhiben los inhibidores de angiogénesis incluyen los siguientes, sin limitación. Sunitinib (Sutent; SU11248) es un inhibidor de moléculas pequeñas específico para pan de VEGFR1-VEGFR3, PDGFR α y PDGFR β , receptor del factor de células madre (cKIT), Flt-3 y receptor del factor 1 estimulante de colonias (CSF-1R). Axitinib (AG013736; Inlyta) es
 30 otro inhibidor de tirosina quinasa de molécula pequeña que inhibe VEGFR-1-VEGFR-3, PDGFR y cKIT. Cediranib (AZD2171) es un inhibidor de VEGFR-1-VEGFR-3, PDGFR β y cKIT. Sorafenib (Nexavar) es otro inhibidor molecular pequeño de varias proteínas tirosina quinasas, incluidas las VEGFR, PDGFR y Raf quinasas. Pazopanib (Votrient; GW786034) inhibe VEGFR-1, -2 y -3, cKIT y PDGFR. Foretinib (GSK1363089; XL880) inhibe VEGFR2 y MET, al igual que cabozantinib (Cometriq; XL184). Ponatinib (Iclusig; AP24534) inhibe VEGFR, PDGFR y c-kit. Tivozanib (AV-951)
 40 inhibe VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3 a concentraciones picomolares. CP-547632 es como un potente inhibidor de VEGFR-2 y de las quinasas del factor básico de crecimiento de fibroblastos (FGF). E-3810 ((6-(7-((1-aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida) inhibe VEGFR-1, -2 y -3 y FGFR-1 y -2 quinasas en el intervalo nanomolar. Brivanib (BMS-582664) es un inhibidor de VEGFR-2 que también inhibe la señalización del receptor de FGF. CT-322 (Adnectin) es una proteína pequeña basada en un dominio de fibronectina
 45 humana y se une e inhibe la activación de VEGFR2. Vandetanib (Caprelas; Zactima; ZD6474) es un inhibidor de las tirosina quinasas de VEGFR2, EGFR y RET. X-82 (Xcovery) es un inhibidor de la señalización de indolinona de molécula pequeña a través de los receptores del factor de crecimiento VEGFR y PDGFR.

En ciertas realizaciones, los anticuerpos anti-VEGFR de la invención se coadministran con inhibidores de metaloproteinasas de matriz. Las metaloproteinasas de matriz (MMP), como MMP-14, MMP-16 y MMP-24, escinden los componentes de la matriz extracelular (MEC) y las membranas basales, permitiendo así que las células cancerígenas penetren e infiltren la matriz estromal subyacente. Además, una serie de receptores de factores de crecimiento, moléculas de adhesión celular, quimiocinas, citocinas, ligandos apoptóticos y factores angiogénicos son sustratos de MMP. Por ende, la actividad de MMP puede causar la activación de factores de crecimiento, la supresión de la
 55 apoptosis de las células tumorales, la destrucción de los gradientes de quimiocinas desarrollados por la respuesta inmunitaria del huésped o la liberación de factores angiogénicos. Las MMP pueden facilitar el crecimiento tumoral al promover la liberación de factores de proliferación celular como los factores de crecimiento similares a la insulina que se unen a proteínas de unión específicas (IGFBP) (Manes y col., 1997 J. Biol. Chem. 272: 25706-25712).

Se han encontrado colagenasas, incluyendo MMP-2, a niveles elevados en melanoma y en cánceres de colon, mama, pulmón, próstata y vejiga. Por lo general, estos niveles elevados se correlacionan con un mayor grado de tumor e invasividad. Los niveles de MMP-2 están significativamente elevados en el suero de pacientes con cáncer de pulmón

metastásico, y en aquellos pacientes con niveles altos, la respuesta a la quimioterapia disminuye. MMP-14, que escinde proMMP-2 para liberar MMP-2 activo, es elevada en numerosos tipos de cáncer y puede contribuir al crecimiento de tumores, embolia tumoral y la movilidad, invasividad y metástasis del cáncer (por ejemplo, tumores del SNC (por ejemplo, gliomas), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cavidad oral, cáncer de laringe, condrosarcoma, 5 cáncer de mama). MMP-16 y MMP-24 también están elevadas en numerosos tipos de cáncer y pueden contribuir tanto al crecimiento de tumores como a la invasividad y metástasis del cáncer (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de laringe, cáncer de ovario, carcinoma testicular, melanoma, tumores cerebrales (por ejemplo, astrocitomas, glioblastomas, gliomas).

10 En ciertas realizaciones, los anticuerpos anti-VEGFR de la invención se coadministran con antagonistas de MMP-14, que incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos anti-MMP-14 descritos en las patentes de EE. UU. n.º 7.745.587y 8.106.168. En una realización, el anticuerpo es el anticuerpo monoclonal humano DX-2400 (Dyax Corp). La coadministración con dicho anticuerpo es adecuada para el tratamiento de carcinomas humanos, que incluyen, pero no se limitan a, cuello uterino, estómago, pulmón, mama, colon, cabeza y cuello, tumores cerebrales malignos y 15 melanoma.

En otra realización, un anticuerpo contra VEGFR2 de la invención se puede administrar en combinación con uno o más adyuvantes adecuados, tales como, por ejemplo, citocinas (IL-10 e IL-13, por ejemplo) u otros inmunoestimuladores. Sin embargo, debe apreciarse que la administración de solo un anticuerpo anti-KDR es 20 suficiente para impedir, inhibir o reducir la progresión del tumor de una manera terapéuticamente efectiva.

Los antiinflamatorios e inmunosupresores incluyen fármacos esteroideos como los glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona), FK506 (tacrolimus), ciclosporina, fingolimod, interferón, como IFN β o IFN γ , una proteína de unión al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) como infliximab (Remicade), etanercept (Enbrel) o adalimumab (Humira) y 25 ácido micofenólico.

Ciertas realizaciones comprenden administrar un anticuerpo de la invención y un segundo agente como sigue: docetaxel para tumores sólidos, que incluyen cáncer de mama y cánceres del tracto urinario y renales, paclitaxel (tumores sólidos, adenocarcinoma gástrico), FOLFRI (es decir, irinotecán, ácido folínico, 5-fluorouracilo) para el cáncer 30 colorrectal, capecitabina (cáncer de mama), FOLFOX (es decir, oxaliplatino, leucovorina, 5-fluorouracilo) (cánceres gástrico, esofágico, gastroesofágico), eribulina (cáncer de mama), FOLFIRI (es decir, irinotecán, levofolínico, 5-fluorouracilo (carcinoma colorrectal), carboplatino (NSCLC), mitoxantrona y prednisona (cáncer de próstata), OFF (ácido folínico, oxaliplatino, 5-fluorouracilo) (cáncer colorrectal), irinotecán y cetuximab (cáncer colorrectal) y dacarbazina (melanoma maligno).

35 Los anticuerpos y los fragmentos de unión a antígeno de la invención pueden conjugarse con un agente, por ejemplo, un fármaco citotóxico, enzima citotóxica o radioisótopo. Este procedimiento incluye administrar la proteína de unión sola o unida a un agente (por ejemplo, un fármaco citotóxico) a un sujeto que requiera dicho tratamiento. Por ejemplo, los anticuerpos contra VEGFR2 o fragmentos de los mismos pueden usarse para administrar agentes que contienen 40 nanopartículas, tales como toxinas, a células o tejidos asociados a VEGFR2, por ejemplo, tumores.

Las proteínas de unión a VEGFR2 se pueden usar directamente in vivo para eliminar las células que expresan el antígeno a través de la citotoxicidad natural dependiente del complemento (CDC, por sus siglas en inglés) o la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés). Las proteínas de unión descritas 45 en esta solicitud pueden incluir un dominio efector de unión al complemento, tal como las porciones Fc de IgG1, -2 o -3 o porciones correspondientes de IgM que se unen al complemento.

Cuando un anticuerpo contra VEGFR-2 de la invención se administra con un segundo agente, los primer y segundo agentes pueden administrarse secuencial o simultáneamente. Cada agente puede administrarse en dosis únicas o 50 múltiples, y las dosis pueden administrarse en cualquier horario, incluyendo, sin limitación, dos veces al día, diariamente, semanalmente, cada dos semanas y mensualmente.

El uso del anticuerpo o un fragmento del mismo de la invención incluye la administración complementaria. La administración complementaria significa que se administra un segundo agente a un paciente además de un primer 55 agente que ya se está administrando para tratar una enfermedad o síntoma de la enfermedad. La administración complementaria puede incluir la administración de un segundo agente a un paciente en el que la administración del primer agente no trató, o no trató suficientemente, la enfermedad o síntoma de la enfermedad. La administración complementaria también puede incluir la administración del segundo agente a un paciente cuya enfermedad ha sido tratada efectivamente mediante la administración del primer agente.

60 En una realización de la invención, el anticuerpo o un fragmento del mismo de la invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo se administra mediante inyección, una molécula pequeña administrada por vía oral. En una de

tales realizaciones, el anticuerpo se administra semanalmente o una o dos veces al mes y la molécula pequeña se administra diariamente.

En una realización de la invención, el anticuerpo o un fragmento del mismo de la invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo se administra mediante inyección, y un inhibidor de ROCK2 se administra por vía oral. En una realización preferida, los agentes se administran una vez al día. Según la invención, cuando un anticuerpo contra VEGFR2 se administra a un sujeto para tratar una enfermedad ocular, se puede administrar un antagonista de TGF- β al sujeto para reducir o impedir la cicatrización. Por ejemplo, cuando se administra un inhibidor de ROCK para tratar un trastorno ocular, también se administra un antagonista de TGF- β . Como se describe en esta solicitud, cuando se administra un antagonista de VEGF a un sujeto para tratar un trastorno ocular, también se administra un antagonista de TGF- β . Como se describe en esta solicitud, cuando se administra un inhibidor de ROCK y un antagonista de VEGF a un sujeto para tratar un trastorno ocular, también se administra un antagonista de TGF- β . En las enfermedades oculares que implican neovascularización, la filtración de nuevos vasos sanguíneos es seguida por la formación de cicatrices (por ejemplo, cicatriz disciforme). También se describe en esta solicitud la administración de un antagonista de TGF- β , así como un antagonista de VEGF y un inhibidor de ROCK2 a un sujeto para tratar la neovascularización en la enfermedad ocular.

Los antagonistas útiles de TGF- β incluyen, sin imitación, los siguientes: (i) anticuerpos anti-TGF- β y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, tales como el anticuerpo pan-TGF- β GC-1008 (Genzyme), el anticuerpo anti-TGF- β_1 metelimumab (CAT-192) (Cambridge Antibody Technology), y fragmentos de unión a antígeno de esos anticuerpos, (ii) receptores solubles de TGF- β o fragmentos de unión a ligando de los mismos, como P144, un péptido sintético que abarca los aminoácidos 730-743 del dominio de unión a ligando proximal de membrana del receptor de TGF- β tipo III (Esparza-López y col., 2001, J. Biol. Chem. 276 (18)* 14588-96) y una fusión del receptor de TGF- β tipo II-Fc (IgG₁) (Smith, J. y col., 1999, Circulation Res. 84: 1212-22), (iii) péptidos que se unen a los receptores de TGF- β que bloquean una o más isoformas de TGF- β , como los péptidos de 25 aminoácidos de TGF- β_1 , TGF- β_2 y TGF- β_3 descrito por Huang y col., 1997, J. Biol. Chem. 272: 27155-59, que se unen a los receptores de TGF- β y (iv) agentes antisentido que inhiben la síntesis de TGF- β , como trabedersen (Antisense Pharma GmbH), un oligonucleótido que inhibe la síntesis de TGF- β_2 . Se describen antagonistas adicionales en los documentos WO2006/052568, WO 02/094833, WO 04/048382, WO 04/048381, WO 04/050659, WO 04/021989, WO 04/026871, y WO 04/026307.

Se puede administrar una dosis del anticuerpo o un fragmento del mismo de la invención a un sujeto todos los días, un día sí un día no, cada dos días, cada tercer día, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, o una vez cada dos semanas. Se pueden administrar dos, tres o cuatro dosis del anticuerpo o un fragmento del mismo de la invención a un sujeto todos los días, cada dos días, cada tercer día, una vez a la semana o una vez cada dos semanas. Una o más dosis del anticuerpo o un fragmento del mismo de la invención pueden administrarse durante 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 14 días o 21 días. Se puede administrar una dosis del anticuerpo o un fragmento del mismo de la invención durante 1 mes, 1,5 meses, 2 meses, 2,5 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses o más.

Los procedimientos de administración incluyen, pero no se limitan a, parenteral, intradérmica, intravítrea, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, transmucosa, por vía rectal, por inhalación o por vía tópica, particularmente a orejas, nariz, ojos o piel. El procedimiento de administración queda a discreción del médico. En algunos aspectos, la administración resultará en la liberación de un compuesto en el torrente sanguíneo. Para el tratamiento de la enfermedad ocular, se prefiere la administración intravítrea de agentes biológicos.

Puede ser deseable administrar el anticuerpo o fragmento del mismo localmente. Esto puede lograrse, por ejemplo, y no a modo de limitación, por infusión local, aplicación tópica, por inyección, por medio de un catéter o por medio de un implante, siendo dicho implante poroso, no poroso o material gelatinoso, incluyendo membranas, como membranas sialásticas o fibras. En tales aspectos, la administración puede dirigirse selectivamente a un tejido local sin una liberación sustancial de un compuesto en el torrente sanguíneo.

La administración pulmonar también puede emplearse, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente aerosolizante, o mediante perfusión en un fluorocarbono o tensioactivo pulmonar sintético. Como se describe en esta solicitud, un compuesto se formula como un supositorio, con aglutinantes y vehículos tradicionales como los triglicéridos.

Como se describe en esta solicitud, un compuesto se administra en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer, 1990, Science 249: 1527-1533; Treat y col., en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Bacterial infection, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, Nueva York, págs. 353-365 (1989); Lopez Berestein, *ibid.*, págs. 317-327; véase generalmente *ibid.*).

Como se describe en esta solicitud, un compuesto se administra en un sistema de liberación controlada (véase, por ejemplo, Goodson, en *Medical Applications of Controlled Release*, supra, vol. 2, págs. 115-138 (1984)). Los ejemplos de sistemas de liberación controlada que se analizan en la revisión de Langer, 1990, *Science* 249: 1527-1533 pueden ser usados. Como se describe en esta solicitud, se puede usar una bomba (véase Langer, supra; Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201; Buchwald y col., 1980, *Surgery* 88:507; Saudek y col., 1989, *N. Engl. J. Med.* 321:574). Como se describe en esta solicitud, se pueden usar materiales poliméricos (véase *Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen and Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger and Peppas, 1983, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61; véase también Levy y col., 1985, *Science* 228: 190; During y col., 1989, *Ann. Neurol.* 25:351; Howard y col., 1989, *J. Neurosurg.* 71:105).

Las pautas de administración descritas anteriormente se proporcionan solo con fines ilustrativos y no deben considerarse limitantes. Un experto en la materia comprenderá fácilmente que todas las dosis están dentro del alcance de la invención.

Los siguientes ejemplos ilustran además la invención, pero no se debería considerar que limiten el alcance de la invención de forma alguna.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Identificación de anticuerpos que se unen a los dominios de VEGFR 2 y 3 y bloquean la unión del ligando.

Dos anticuerpos que se unen a VEGFR2 humano y lo neutralizan, identificados en la Tabla 1, se aislaron de bibliotecas de expresión en fagos de Fab humanos. Los anticuerpos bloquean la unión del ligando de VEGFA a hVEGFR2 (Fig. 2). Los anticuerpos también se unen a las células endoteliales aórticas (CEA) porcinas que expresan KDR e inhiben la fosforilación estimulada por VEGFA de VEGFR2, AKT y MAPK. (Figura 3). La Tabla 1 indica las secuencias de aminoácidos de las CDR y los dominios variables de los anticuerpos. Las K_d de Mab 101 y Mab 102 son aproximadamente 6,6 nM y 1,7 nM, respectivamente.

La cadena pesada de Mab 101 se barajó con genes de cadena ligera κ (biblioteca κ) y genes de cadena ligera λ (biblioteca λ). Se encontraron 20 variantes únicas de la cadena ligera λ mediante el barrido de la biblioteca λ contra VEGFR2 humano y VEGFR2 de ratón. Se encontraron 22 variantes únicas de cadena ligera κ mediante el intercambio de la biblioteca κ contra VEGFR2 humano y VEGFR2 de ratón. La Tabla 2 indica las secuencias de aminoácidos de las CDR y los dominios variables de las cadenas ligeras. Las K_d de los Mabs 105, 106 y 107 aumentaron aproximadamente 10 veces (0,24 nM, 0,22 nM y 0,12 nM, respectivamente) (Tabla 3). Estos anticuerpos, y el anticuerpo Mab101 del cual se derivan, se unen a los dominios 2 y 3 de VEGFR y a las construcciones que contienen esos dominios.

Anticuerpo	K_a $10^4 M^{-1} s^{-1}$	K_d $10^{-4} s^{-1}$	KD nM
107	55,8	0,934	0,167
109	30,6	3,80	1,24
104	79,2	1,13	0,165
110	44,9	3,10	0,69
108	71,9	1,75	0,244
105	24,3	0,591	0,243
101	29,8	5,93	1,81

Al igual que el anticuerpo parental, estos anticuerpos se unen a VEGFR2 y bloquean la unión de VEGFA a VEGFR2 (Fig. 4) e inhiben la fosforilación estimulada por VEGFA de VEGFR2, AKT y MAPK (Fig. 5).

Varios de los anticuerpos, incluidos los Mabs 138, 139, 140 y 146, también reaccionan de forma cruzada con VEGFR2 de ratón.

Anticuerpo	hVEGFR2			mVEGFR2		
	ka 10 ⁴ M ⁻¹ s ⁻¹	kd 10 ⁻⁴ s ⁻¹	KD nM	ka 10 ⁴ M ⁻¹ s ⁻¹	kd 10 ⁻⁴ s ⁻¹	KD nM
138	19,7	1,42	0,72	23,4	5,90	2,55
139	14,6	1,75	1,20	13,0	3,17	2,44
106	35,6	0,512	0,144			

Los Mab 138, 139 y 140 inhibieron la fosforilación estimulada por VEGFA de VEGFR2 y las moléculas de transducción de señales corriente abajo, incluyendo MAPK.

5 Ejemplo 2

Inhibición del crecimiento tumoral *in vivo*

Se irradian ratones NOD-SCID de 6 a 8 semanas de edad emparejados por sexo (hembra) con 3,5 Gy de una fuente de rayos gamma de ¹³⁷Cs a una tasa de dosis de aproximadamente 0,9 Gy/min e inoculada por vía intravenosa con 2 x 10⁷ células HL60. Tres días después de la inoculación del tumor, los grupos de ratones se tratan dos veces por semana con varias dosis de Mab 106 y se registra el tiempo de supervivencia.

Todos los ratones no tratados murieron en aproximadamente dos semanas. Incluso con la alta carga tumoral, el tiempo de supervivencia para el tratamiento de ratones con 10 mg/kg de Mab 106 se extiende hasta 28 días.

Ejemplo 3

Tratamiento del cáncer de colon en un paciente humano

Los sujetos humanos diagnosticados con cáncer de colon se dividen en grupos de tratamiento y reciben el régimen quimioterapéutico estándar. Dos grupos de pacientes son tratados semanalmente con 5 mg/kg/semana o 15 mg/kg/semana durante 4 meses. Un grupo de control recibe solo el régimen quimioterapéutico estándar. La carga tumoral se evalúa periódicamente mediante imagen de resonancia magnética (IRM). En comparación con el grupo de control, se espera que los pacientes que han recibido tratamientos con anticuerpos semanales muestren reducciones significativas en el crecimiento tumoral o el tamaño del tumor, un mayor retraso en la progresión o una supervivencia prolongada en comparación con los pacientes que no reciben el tratamiento con anticuerpos.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Kadmon Corporation LLC

5 <120> Anticuerpos contra VEGFR2

<130> 15487/472WO

<140> para ser asignado

10 <141> 07/10/2013

<150> 61/710.420

<151> 05/10/2012

15 <160> 196

<170> Patente en versión 3.5

<210> 1

20 <211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 1

30

Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
1 5

<210> 2

<211> 7

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

40

<400> 2

Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ala

45 1 5

<210> 3

<211> 6

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

55 <400> 3

Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr

1 5

ES 2 781 974 T3

<210> 4
<211> 115
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10 <400> 4

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

Val Ser Ser
115

15

<210> 5
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 5

25

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

30

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>

ES 2 781 974 T3

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 6

5

Gln Asp Thr Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 7

10 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 7

20

Gln Ala Trp Asp Ser Asn Thr Ala Val
1 5

<210> 8

<211> 109

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

30

<400> 8

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

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

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

Gln Asp Thr Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Asn Thr Ala Val
85 90 95

35 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105

<210> 9

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

5 <220>
<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 9

10

Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
1 5

<210> 10

15 <211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 10

Gly Ser Ser Gly Gly Phe
1 5

25

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 11

35

Gly Leu Ala Ala Pro Arg Ser
1 5

<210> 12

<211> 116

40 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

45

<400> 12

ES 2 781 974 T3

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
 115

- 5 <210> 13
- <211> 13
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Biblioteca de anticuerpos humanos
- <400> 13

Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala Val Ile
 15 1 5 10

- <210> 14
- <211> 7
- <212> PRT
- 20 <213> Secuencia artificial

- <220>
- <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

- 25 <400> 14

Tyr Asp Asp Leu Leu Pro Ser
 1 5

- <210> 15
- 30 <211> 11
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- 35 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

ES 2 781 974 T3

<400> 15

Ala Ser Trp Asp Asp Asn Leu Asn Gly Pro Leu
1 5 10

5 <210> 16

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 16

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Asn Leu
85 90 95

Asn Gly Pro Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Arg Gln
100 105 110

15 Pro

<210> 17

<211> 13

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

25 <400> 17

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Tyr Pro Val Asn
1 5 10

<210> 18

30 <211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

ES 2 781 974 T3

<400> 18

Ser Thr Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

5

<210> 19

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 19

15

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
1 5

<210> 20

<211> 111

20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

25

<400> 20

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Tyr
20 25 30

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

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

Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln
65 70 75 80

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

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

30

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

ES 2 781 974 T3

<400> 21

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Glu Tyr Ala Ser

5 1 5 10

<210> 22

<211> 7

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

15 <400> 22

Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 23

20 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 23

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val

1 5

30

<210> 24

<211> 109

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 24

40

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

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Glu Tyr Ala
20 25 30

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

Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
 100 105

<210> 25
 5 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos
 <400> 25

Ser Gly Asp Asn Leu Arg His Glu Tyr Ser Ser
 1 5 10

15 <210> 26
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos
 <400> 26

25 Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 27
 <211> 9
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos
 35 <400> 27

Gln Ala Trp Gly Ser Ser Thr Val Val
 1 5

40 <210> 28
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos
 <400> 28

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

50 Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Arg His Glu Tyr Ser

ES 2 781 974 T3

20

25

30

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

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Leu
65 70 75 80

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Arg Gln Pro
100 105

<210> 29

<211> 11

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 29

Ser Gly Glu Lys Leu Gly Asp Glu Tyr Ala Ser
1 5 10

15 <210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 30

Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser

25 1

5

<210> 31

<211> 9

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

35 <400> 31

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Leu Leu

1

5

<210> 32

40 <211> 109

<212> PRT

ES 2 781 974 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

5

<400> 32

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

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Glu Lys Leu Gly Asp Glu Tyr Ala
20 25 30

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

Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105

10 <210> 33

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> de biblioteca de Fab humano

<400> 33

Ser Gly Glu Lys Leu Gly Asp Glu Tyr Ala Ser
20 1 5 10

<210> 34

<211> 7

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> de biblioteca de Fab humano

30 <400> 34

Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 35

35 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 781 974 T3

<220>

<223> de biblioteca de Fab humano

5 <400> 35

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Leu Leu
1 5

<210> 36

10 <211> 109

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> de biblioteca de Fab humano

<400> 36

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

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Glu Lys Leu Gly Asp Glu Tyr Ala
20 25 30

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

Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105

20

<210> 37

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 37

30

Thr Gly Asp Lys Leu Gly Asp Gln Phe Ala Ser
1 5 10

<210> 38

<211> 7

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 781 974 T3

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 38

5

Gln Asn Asp Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 39

<211> 9

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

15

<400> 39

Gln Ala Trp Asp Phe Ser Ser Ala Leu
1 5

20 <210> 40

<211> 109

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 40

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Thr Gly Asp Lys Leu Gly Asp Gln Phe Ala
20 25 30

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

Gln Asn Asp Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

30 Asp Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met

65 70 75 80

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105

<210> 41

35 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 41

5

Ser Gly Gln Ile Leu Gly Glu Arg Ser Ala Ser
1 5 10

<210> 42

<211> 7

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

15

<400> 42

Gln Ser Ser Gln Arg Pro Ser
1 5

20 <210> 43

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 43

Gln Thr Trp Asp Thr Ser Ile Leu

30

1 5

<210> 44

<211> 108

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

40 <400> 44

ES 2 781 974 T3

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

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

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

Gln Ser Ser Gln Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ile Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ser Ile
65 70 75 80

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

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gln Pro
100 105

<210> 45

<211> 11

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 45

Ser Gly Asp Ala Leu Gly Asn Asn Tyr Ala Ser
1 5 10

15 <210> 46

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 46

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser

25 1

5

<210> 47

<211> 10

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

35 <400> 47

ES 2 781 974 T3

Gln Thr Trp Asp Arg Asn Thr Pro Tyr Val
1 5 10

<210> 48
<211> 110

5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10 <400> 48

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

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

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

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Arg Asn Thr Pro Tyr
85 90 95

Val Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

15 <210> 49
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 49

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn Thr Leu Asn
25 1 5 10

<210> 50
<211> 7
<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

35 <400> 50

Ala Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 51
<211> 11

5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 51

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

15 <210> 52

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 52

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

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

25 Pro

<210> 53

<211> 13

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> de biblioteca de Fab humano

35 <400> 53

ES 2 781 974 T3

Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala Val Ile
 1 5 10

<210> 54

5 <211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> de biblioteca de Fab humano

<400> 54

Tyr Asp Asp Leu Leu Pro Ser
 1 5

15

<210> 55

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> de biblioteca de Fab humano

<400> 55

25

Ala Ser Trp Asp Asp Asn Leu Asn Gly Pro Leu
 1 5 10

<210> 56

<211> 113

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> de biblioteca de Fab humano

35

<400> 56

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30

ES 2 781 974 T3

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Asn Leu
 85 90 95

Asn Gly Pro Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Arg Gln
 100 105 110

Pro

<210> 57

<211> 13

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 57

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Leu Gly Ser Asn Thr Val Asn
 1 5 10

15 <210> 58

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 58

Thr Asn Ser Gln Arg Pro Ser

25 1 5

<210> 59

<211> 11

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

35 <400> 59

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val

1 5 10

40

<210> 60

<211> 113

ES 2 781 974 T3

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 60

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

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

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

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

Gly Leu Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gln
100 105 110

Pro

10

<210> 61
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 61

20

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Ser Asn Tyr Val Tyr
1 5 10

<210> 62

<211> 7

25

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

30

<400> 62

Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

35 <210> 63

ES 2 781 974 T3

<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 63

Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val Val
10 1 5 10

<210> 64
<211> 113
<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

20 <400> 64

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Arg Gln
100 105 110

Pro

<210> 65
25 <211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 65

Thr Gly Ser Ser Asn Asp Ile Gly Ser Tyr Asp Tyr Val Ser
35 1 5 10

ES 2 781 974 T3

<210> 66
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos
 <400> 66
 10
 Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 67
 <211> 9
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos
 20
 <400> 67
 Met Ser Tyr Thr Ile Thr Ala Leu Leu
 1 5
 25 <210> 68
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos
 <400> 68
 Gln Ser Glu Leu Thr Gln Pro Asp Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Asn Asp Ile Gly Ser Tyr
 20 25 30
 35 Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Arg Ala Pro Lys Phe
 35 40 45
 Ile Leu Tyr Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ala Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Phe Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Pro Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Met Ser Tyr Thr Ile Thr
 85 90 95
 Ala Leu Leu Phe Gly Gly Gly Thr Arg Val Thr Val Leu Gly Gln Pro
 100 105 110
 40 <210> 69
 <211> 14

ES 2 781 974 T3

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ser Tyr
20 25 30

Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Tyr His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe
35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Thr Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu Ser Gln Pro
100 105 110

<210> 73

<211> 14

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 73

Ala Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asp Tyr Val Ser
1 5 10

15 <210> 74

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 74

Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser

25 1 5

<210> 75

<211> 9

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

35 <400> 75

ES 2 781 974 T3

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu
1 5

<210> 76

<211> 112

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 76

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Met Ser Gly Ser Arg Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ala Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr
20 25 30

Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Lys His Leu Pro Gly Asn Ala Pro Lys Phe
35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Thr Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu Ser Gln Pro
100 105 110

15 <210> 77

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 77

Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ala Tyr Asp Tyr Val Ser
25 1 5 10

<210> 78

<211> 7

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

35 <400> 78

ES 2 781 974 T3

Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 79
<211> 9

5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 79

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu
1 5

15 <210> 80

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 80

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ala Tyr
20 25 30

Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Lys His Leu Pro Gly Asn Ala Pro Lys Phe
35 40 45

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

25 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Thr Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu Ser Gln Pro
100 105 110

<210> 81

30 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> de biblioteca de Fab humano

<400> 81

Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ala Tyr Asp Tyr Val Ser
1 5 10

ES 2 781 974 T3

<210> 82

<211> 7

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> de biblioteca de Fab humano

10 <400> 82

Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 83

15 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> de biblioteca de Fab humano

<400> 83

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu
1 5

25

<210> 84

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> de biblioteca de Fab humano

<400> 84

35

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ala Tyr
20 25 30

Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Lys His Leu Pro Gly Asn Ala Pro Lys Phe
35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Thr Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu Ser Gln Pro
100 105 110

40 <210> 85

<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> de biblioteca de Fab humano

<400> 85

Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ala Tyr Asp Tyr Val Ser
10 1 5 10

<210> 86
<211> 7
<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> de biblioteca de Fab humano

20 <400> 86

Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 87

25 <211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> de biblioteca de Fab humano

<400> 87

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu
1 5

35 <210> 88
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40

<220>
<223> de biblioteca de Fab humano

<400> 88

45

ES 2 781 974 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Tyr Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ala Tyr
20 25 30

Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Lys His Leu Pro Gly Asn Ala Pro Lys Phe
35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Thr Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu Ser Gln Pro
100 105 110

<210> 89

<211> 14

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 89

Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ala Tyr Asp Tyr Val Ser
1 5 10

15 <210> 90

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 90

Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser

25 1 5

<210> 91

<211> 9

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

35 <400> 91

ES 2 781 974 T3

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu
1 5

<210> 92

<211> 112

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 92

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ala Tyr
20 25 30

Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Lys His Leu Pro Gly Asn Ala Pro Lys Phe
35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Thr Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu Ser Gln Pro
100 105 110

15 <210> 93

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> de biblioteca de Fab humano

<400> 93

Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ala Tyr Asp Tyr Val Ser
25 1 5 10

<210> 94

<211> 7

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> de biblioteca de Fab humano

35 <400> 94

ES 2 781 974 T3

Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 95
<211> 9

5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> de biblioteca de Fab humano

10

<400> 95

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu
1 5

15 <210> 96

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> de biblioteca de Fab humano

<400> 96

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ala Tyr
20 25 30

Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Lys His Leu Pro Gly Asn Ala Pro Lys Phe
35 40 45

Ile Leu Tyr Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe
25 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Thr Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu Ser Gln Pro
100 105 110

<210> 97

30 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 97

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

ES 2 781 974 T3

<210> 98
 <211> 7
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10 <400> 98

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 99
 15 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 99

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
 1 5

25 <210> 100
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 100

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

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

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

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

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

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

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

<210> 101
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos
 <400> 101
 10
 Arg Ala Ser Glu Arg Ile Ser Ser Asn Tyr Leu Met
 1 5 10
 <210> 102
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos
 20
 <400> 102
 Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr
 1 5
 25 <210> 103
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos
 <400> 103
 Gln Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Leu Thr
 35 1 5
 <210> 104
 <211> 109
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos
 45 <400> 104

ES 2 781 974 T3

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Arg Ile Ser Ser Asn
 20 25 30

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg
 100 105

<210> 105

<211> 12

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 105

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10

15 <210> 106

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 106

Gly Ala Ser Ser Arg Ser Thr

25 1

5

<210> 107

<211> 9

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

35 <400> 107

ES 2 781 974 T3

Gln Gln Phe Asp Thr Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 108

<211> 109

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 108

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

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

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

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

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

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

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

15 <210> 109

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 109

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Ser Gly Tyr Leu Ser
25 1 5 10

<210> 110

<211> 7

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

35 <400> 110

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 111

<211> 9

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 111

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Thr Ile Thr
1 5

15 <210> 112

<211> 110

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 112

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

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

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

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

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

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

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

<210> 113

30 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 113

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu Gly
1 5 10

ES 2 781 974 T3

<210> 114
 <211> 7
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

 10 <400> 114

 Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

 <210> 115
 15 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

 <400> 115

 Gln Gln Phe Asp Asn Leu Pro Val Thr
 1 5
 25
 <210> 116
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

 <400> 116
 35
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

 Val Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg
 100 105

<210> 117
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos
 <400> 117
 10
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10
 <210> 118
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos
 20
 <400> 118
 Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5
 25 <210> 119
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos
 <400> 119
 Gln Gln Phe Asp Thr Ser Pro Leu Thr
 35 1 5
 <210> 120
 <211> 109
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos
 45 <400> 120

ES 2 781 974 T3

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Ile Gly Gly Gly Thr Arg Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 121

<211> 12

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 121

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu Ala

15 1

5

10

<210> 122

<211> 7

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

25 <400> 122

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1

5

<210> 123

30 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 123

ES 2 781 974 T3

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Leu Ser
1 5

<210> 124

<211> 109

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 124

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
15 100 105

<210> 125

<211> 12

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

25 <400> 125

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Trp Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 126

30 <211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 126

Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

ES 2 781 974 T3

<210> 127

<211> 9

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10 <400> 127

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 128

15 <211> 109

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 128

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Ile Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 129

<211> 12

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

35

<400> 129

Arg Ala Ser Gln Asn Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

ES 2 781 974 T3

<210> 130
 <211> 7
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

 10 <400> 130

 Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

 <210> 131
 15 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

 <400> 131

 Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
 1 5
 25
 <210> 132
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

 <400> 132
 35
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 133
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

 <400> 133
 10
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10

 <210> 134
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos
 20
 <400> 134

 Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

 25 <210> 135
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

 <400> 135

 Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
 35 1 5

 <210> 136
 <211> 109
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

 45 <400> 136

ES 2 781 974 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 137

<211> 12

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> de biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 137

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10

15 <210> 138

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> de biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 138

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

25 1 5

<210> 139

<211> 9

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> de biblioteca de anticuerpos humanos

35 <400> 139

ES 2 781 974 T3

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 140

<211> 109

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> de biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 140

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

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

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

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

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

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

15 Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 141

<211> 12

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

25 <400> 141

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 142

30 <211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 142

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 143

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 143

Gln Gln Phe Gly Ser Ser Pro Pro Tyr Thr
1 5 10

15 <210> 144

<211> 110

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 144

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

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

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

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

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

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

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

<210> 145

<211> 12

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

35 <400> 145

ES 2 781 974 T3

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 146

<211> 7

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 146

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

15 <210> 147

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 147

Gln Gln Phe Asp Asn Trp Pro Pro Trp Thr
25 1 5 10

<210> 148

<211> 110

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

35 <400> 148

ES 2 781 974 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 149

<211> 12

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 149

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Phe Gly
1 5 10

15 <210> 150

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 150

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

25 1

5

<210> 151

<211> 9

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

35 <400> 151

ES 2 781 974 T3

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 152

<211> 109

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 152

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

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

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

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

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

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

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

15 <210> 153

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> de biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 153

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu Ala
25 1 5 10

<210> 154

<211> 7

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

35 <400> 154

ES 2 781 974 T3

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 155

<211> 9

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 155

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Leu Ser
1 5

15 <210> 156

<211> 109

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 156

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 157

30 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 157

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

ES 2 781 974 T3

<210> 158
 <211> 7
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10 <400> 158

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
 1 5

<210> 159
 15 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 159

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Leu Ser
 1 5

25 <210> 160
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 160

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 161
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
5
<220>
<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 161
10
Arg Ala Ser Gln Ser Leu Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 162
<211> 7
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Biblioteca de anticuerpos humanos
20
<400> 162

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

25 <210> 163
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 163

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
35 1 5

<210> 164
<211> 109
<212> PRT
40 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

45 <400> 164

ES 2 781 974 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 165

<211> 12

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 165

Arg Ala Ser His Ser Val Ser Ser Asp Tyr Leu Ala
1 5 10

15 <210> 166

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 166

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

25 1

5

<210> 167

<211> 9

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

35 <400> 167

ES 2 781 974 T3

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 168

<211> 109

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 168

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Ser Val Ser Ser Asp
20 25 30

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

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

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

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

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
15 100 105

<210> 169

<211> 12

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> de biblioteca de anticuerpos humanos

25 <400> 169

Arg Ala Ser His Ser Val Ser Ser Asp Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 170

30 <211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> de biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 170

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

ES 2 781 974 T3

<210> 171

<211> 9

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> de biblioteca de anticuerpos humanos

10 <400> 171

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 172

15 <211> 109

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> de biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 172

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Ser Val Ser Ser Asp
20 25 30

25

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

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

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

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

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

<210> 173

<211> 12

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

35

<400> 173

Arg Ala Ser His Ser Val Ser Ser Asp Tyr Leu Ala
1 5 10

40 <210> 174

ES 2 781 974 T3

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

5 <220>
<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 174

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
10 1 5

<210> 175
<211> 9
<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

20 <400> 175

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 176
25 <211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 176

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Ser Val Ser Ser Asp
20 25 30

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

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

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

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

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

35 <210> 177
<211> 12

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 177

Arg Ala Ser His Ser Val Ser Ser Asp Tyr Leu Ala
 1 5 10

10

<210> 178
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 178

20

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

25 <210> 179

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

30 <220>

<223> Biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 179

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr

35 1 5

<210> 180
 <211> 111
 <212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> de biblioteca de Fab humano

45 <400> 180

ES 2 781 974 T3

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

Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Ser Val Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 181

<211> 12

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> de biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 181

Arg Ala Ser His Ser Val Ser Ser Asp Tyr Leu Ala
1 5 10

15 <210> 182

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> de biblioteca de anticuerpos humanos

<400> 182

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

25 1

5

<210> 183

<211> 9

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> de biblioteca de anticuerpos humanos

35 <400> 183

ES 2 781 974 T3

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 184

<211> 109

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> de biblioteca de anticuerpos humanos

10

<400> 184

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Ser Val Ser Ser Asp
20 25 30

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

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

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

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

15 Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Ile Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 185

<211> 10

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> consenso

25 <220>

<221> VARIANTE

<222> (8)..(8)

<223> el residuo es V o I

30 <220>

<221> VARIANTE

<222> (10)..(10)

<223> el residuo es G o L

35 <400> 185

Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr Xaa Met Xaa
1 5 10

<210> 186

40 <211> 17

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 5 <223> consenso

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (3)..(3)
 10 <223> el residuo es Y o G

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (4)..(4)
 15 <223> el residuo es P o S

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (8)..(8)
 20 <223> el residuo es A o F

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (10)..(10)
 25 <223> el residuo es N o D

<400> 186

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

Gly
 30 <210> 187
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> consenso

<220>
 40 <221> VARIANTE
 <222> (1)..(1)
 <223> el residuo es S Q o T

<220>
 45 <221> VARIANTE
 <222> (3)..(3)
 <223> el residuo es D E o Q

<220>
 50 <221> VARIANTE
 <222> (4)..(4)
 <223> el residuo es K S N I o A

<220>
 55 <221> VARIANTE
 <222> (6)..(6)
 <223> el residuo es G o R

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (8)..(8)
 5 <223> el residuo es S T o P

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (9)..(9)
 10 <223> el residuo es A V L I o Y

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (10)..(10)
 15 <223> el residuo es V o L

<400> 191

	Gln	Xaa	Trp	Xaa						
20										
	1			5					10	

<210> 192
 <211> 11
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> consenso
 30

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (2)..(2)
 <223> el residuo es A S o T
 35

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (6)..(6)
 <223> el residuo es N o S
 40

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (8)..(8)
 <223> el residuo es N I o G
 45

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (9)..(9)
 <223> el residuo es G o S
 50

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (10)..(10)
 <223> el residuo es P W o V
 55

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (11)..(11)
 <223> el residuo es V o L
 60

<400> 192

Ala Xaa Trp Asp Asp Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 193
 <211> 9

5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> consenso

10 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (7)..(7)
 <223> el residuo es A o T

15 <400> 193

Met Tyr Ser Thr Ile Thr Xaa Leu Leu
 1 5

20 <210> 194
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> consenso

<220>
 <221> VARIANTE
 30 <222> (4)..(4)
 <223> el residuo es Q E o H

<220>
 <221> VARIANTE
 35 <222> (5)..(5)
 <223> el residuo es S R o N

<220>
 <221> VARIANTE
 40 <222> (6)..(6)
 <223> el residuo es V I o L

<220>
 <221> VARIANTE
 45 <222> (7)..(7)
 <223> el residuo es S R G o N

<220>
 <221> VARIANTE
 50 <222> (8)..(8)
 <223> el residuo es S o N

<220>
 <221> VARIANTE
 55 <222> (9)..(9)
 <223> el residuo es S N W o D

<220>
 <221> VARIANTE
 60 <222> (10)..(10)

<223> el residuo es G o ningún aminoácido

<220>

<221> VARIANTE

5 <222> (12)..(12)

<223> el residuo es L o F

<220>

<221> VARIANTE

10 <222> (13)..(13)

<223> el residuo es A G M o S

<400> 194

Arg Ala Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa

15 1 5 10

<210> 195

<211> 7

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> consenso

25 <220>

<221> VARIANTE

<222> (4)..(4)

<223> el residuo es S T I o N

30 <400> 195

Gly Ala Ser Xaa Arg Ala Thr

1 5

<210> 196

35 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> consenso

<220>

<221> VARIANTE

<222> (3)..(3)

45 <223> el residuo es F o Y

<220>

<221> VARIANTE

<222> (4)..(4)

50 <223> el residuo es D G o Y

<220>

<221> VARIANTE

<222> (5)..(5)

55 <223> el residuo es S T o N

<220>

<221> VARIANTE

<222> (6)..(6)

60 <223> el residuo es S L o W

<220>

<221> VARIANTE

<222> (7)..(7)

5 <223> el residuo es P o ningún aminoácido

<220>

<221> VARIANTE

<222> (8)..(8)

10 <223> el residuo es P o T

<220>

<221> VARIANTE

<222> (9)..(9)

15 <223> el residuo es L I V P W o Y

<220>

<221> VARIANTE

<222> (10)..(10)

20 <223> el residuo es T o S

<400> 196

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

10

25

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo que se une al VEGFR2 humano, que comprende un dominio variable de la cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 4 y un dominio variable de la cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 32.
2. El anticuerpo o fragmento del mismo según la reivindicación 1, donde el anticuerpo o fragmento del mismo bloquea la unión de VEGF a hVEGFR2.
3. Un procedimiento de neutralización de la activación de VEGFR2 que comprende poner en contacto una célula *in vitro* con una cantidad efectiva de un anticuerpo o fragmento del mismo según la reivindicación 1 o 2.
4. Una cantidad efectiva de un anticuerpo o fragmento del mismo según la reivindicación 1 o 2 para su uso en la inhibición de la angiogénesis.
5. Una cantidad efectiva de un anticuerpo o fragmento del mismo según la reivindicación 1 o 2 para su uso en la reducción del crecimiento tumoral.
6. El anticuerpo o fragmento del mismo para su uso según la reivindicación 4 o 5, que comprende además administrar una cantidad efectiva de
 - (a) un antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR);
 - (b) un antagonista del receptor de tirosina quinasa de tipo fms (flt-1);
 - (c) un antagonista de la quinasa 2 asociada a rho (ROCK2); o
 - (d) un antagonista de metaloproteinasas de matriz.

N.° de Kabat SEQ ID NO.	1										2										3													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7							
8	Q	S	V	L	T	Q	D	P	A	-	V	S	V	A	L	G	Q	T	V	R	I	T	C	R	S	Y	A	S	W	Y	Q			
24	Q	S	A	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	V	S	P	G	Q	T	A	S	I	T	C	G	D	E	Y	A	S	W	Y	Q		
28	Q	Y	E	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	V	S	P	G	Q	T	A	S	I	T	C	R	H	E	Y	S	S	W	Y	Q		
32	Q	S	V	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	V	S	P	G	Q	T	A	S	I	T	C	G	D	E	Y	A	S	W	Y	Q		
36	Q	S	E	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	V	S	P	G	Q	T	A	S	I	T	C	G	D	E	Y	A	S	W	Y	Q		
40	Q	Y	E	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	V	S	P	G	Q	T	A	T	I	T	C	G	D	Q	F	A	S	W	Y	Q		
44	Q	S	A	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	V	S	P	G	H	T	A	T	I	T	C	G	E	R	S	A	S	W	Y	Q		
48	Q	S	A	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	V	S	P	G	Q	T	A	I	I	T	C	G	N	N	Y	A	S	W	Y	Q		
16	Q	S	A	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	E	A	P	G	Q	R	V	T	I	S	C	I	G	N	N	A	V	I	W	Y	Q	
20	Q	S	A	L	T	Q	P	P	S	-	A	S	G	T	P	G	Q	R	V	T	I	S	C	I	G	T	Y	P	V	N	W	Y	Q	
52	Q	S	A	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	G	T	P	G	Q	R	V	T	I	S	C	I	G	T	N	T	L	N	W	Y	Q	
56	Q	Y	E	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	E	A	P	G	Q	R	V	T	I	S	C	I	G	N	N	A	V	I	W	Y	Q	
60	Q	S	E	L	T	Q	P	P	S	-	A	S	G	T	P	G	Q	R	V	T	I	S	C	L	G	S	N	T	V	N	W	Y	Q	
64	Q	S	V	L	T	Q	P	P	S	-	A	S	G	T	P	G	Q	R	V	T	I	S	C	I	E	S	N	Y	V	Y	W	Y	Q	
68	Q	S	E	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	G	S	P	G	Q	S	I	T	I	S	C	I	G	S	Y	D	Y	V	S	W	Y	Q
72	Q	S	A	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	G	S	P	G	Q	S	I	T	I	S	C	I	G	S	Y	D	Y	V	S	W	Y	Q
76	Q	S	A	L	T	Q	P	P	S	-	M	S	G	S	R	G	Q	S	I	T	I	S	C	V	G	A	Y	D	Y	V	S	W	Y	K
80	Q	S	V	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	G	S	P	G	Q	S	I	T	I	S	C	I	G	A	Y	D	Y	V	S	W	Y	K
84	Q	S	V	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	G	S	P	G	Q	S	I	T	I	S	C	I	G	A	Y	D	Y	V	S	W	Y	K
88	Q	S	V	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	G	S	P	G	Q	S	I	T	I	S	C	I	G	A	Y	D	Y	V	S	W	Y	K
92	Q	S	A	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	G	S	P	G	Q	S	I	T	I	S	C	I	G	A	Y	D	Y	V	S	W	Y	K
96	Q	S	E	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	G	S	P	G	Q	S	I	T	I	S	C	I	G	A	Y	D	Y	V	S	W	Y	K

Fig. 1B1

N.° de Kabat SEQ ID NO:	4	5	6	7	8
8	8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6	7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0
24	Q K P G Q S P L V V I Y	Q D T N R P S	G I P E R F S G S N S G N T A T T A T T I S E T Q A	T A T T A T T I S S G T Q A	A
28	Q K P G Q S P V L V I Y	Q D N K R P S	G I P E R F S G S N S G N T A T T A T T I S S G T Q A	T A T T I S S G T Q A	A
32	Q R P G Q S P V L V I Y	Q D S K R P S	G I P E R F S G S N S G N T A T T A T T I S S G T Q A	T A T T I S S G T Q A	A
36	Q K P G Q S P V L V I Y	Q D N K R P S	G I P E R F S G S N S G N T A T T A T T I S S G T Q A	T A T T I S S G T Q A	A
40	Q K P G Q S P I L L I Y	Q N D K R P S	G I P D R F S G S D S G N T A T T A T T I S S G T Q A	T A T T I S S G T Q A	A
44	Q R P G Q A P V L V L Y	Q S S Q R P S	G I P E R F S G S I S G N T A T T A T T I S S G A Q S	T A T T I S S G A Q S	S
48	Q K P G Q S P V L V I Y	Q D T K R P S	G I P E R F S G S S S G N T A T T A T T I S E T Q T	T A T T I S E T Q T	T
16	Q L P G K A P K L L I Y	Y D D L L P S	G V S D R F S G S K S G T S G S L A I S G L Q S	L A I S G L Q S	S
20	Q L P G A A P K L L I Y	S T D Q R P S	G V P D R F S G S N S G N T A T T A T T I S S G T Q A	T A T T I S S G T Q A	A
52	Q L P G T A P K L L I Y	A N N Q R P S	G V P D R F S G S R S G T S A S L A I S G L Q S	L A I S G L Q S	S
56	Q L P G K A P K L L I Y	Y D D L L P S	G V S D R F S G S K S G T S G S L A I S G L Q S	L A I S G L Q S	S
60	Q L P G T A P K L L I Y	T N S Q R P S	G V P D R F S G L Q S G T S A S L A I S G L Q S	L A I S G L Q S	S
64	Q L P G T A P K L L I Y	T N N Q R P S	G V P D R F S G S K S G T S A S L A I S G L R S	L A I S G L R S	S
68	Q H P G R A P K F I L Y	D V N N R P S	G V A D R F S G F K S G N T A S L T I S G L Q P	L T I S G L Q P	P
72	Y H P G K A P K F I L Y	D V N N R P S	G V S D R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q P	L T I S G L Q P	P
76	H L P G N A P K F I L Y	D V Y N R P S	G V S D R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q P	L T I S G L Q P	P
80	H L P G N A P K F I L Y	D V Y N R P S	G V S D R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q P	L T I S G L Q P	P
84	H L P G N A P K F I L Y	D V Y N R P S	G V S D R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q P	L T I S G L Q P	P
88	H L P G N A P K F I L Y	D V Y N R P S	G V S D R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q P	L T I S G L Q P	P
92	H L P G N A P K F I L Y	D V Y N R P S	G V S D R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q P	L T I S G L Q P	P
96	H L P G N A P K F I L Y	D V Y N R P S	G V S D R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q P	L T I S G L Q P	P

Fig. 1B2

N.° de Kabat SEQ ID NO:	1									0																						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9														
8	M	D	E	A	D	Y	Y	C	Q	A	W	D	S	N	T	A	V	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q	P		
24	M	D	E	A	D	Y	Y	C	Q	A	W	D	S	S	T	V	V	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q	P		
28	L	D	E	A	D	Y	Y	C	Q	A	W	G	S	S	T	V	V	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	R	Q	P		
32	M	D	E	A	D	Y	Y	C	Q	A	W	D	S	S	T	L	L	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q	P		
36	M	D	E	A	D	Y	Y	C	Q	A	W	D	S	S	T	L	L	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q	P		
40	M	D	E	A	H	Y	Y	C	Q	A	W	D	F	S	S	A	L	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q	P		
44	I	D	E	A	D	Y	Y	C	Q	T	W	D	T	S	I	L	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	S	Q	P			
48	M	D	E	A	D	Y	Y	C	Q	T	W	D	R	N	T	P	Y	V	F	G	A	G	T	K	V	T	V	L	G	Q	P	
16	E	D	E	A	D	Y	Y	C	A	S	W	D	D	N	L	N	G	P	L	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	R	Q	P
20	M	D	E	A	D	Y	Y	C	Q	A	W	D	S	S	T	V	V	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q	P		
52	D	D	E	A	D	Y	Y	C	A	T	W	D	D	S	L	I	G	P	V	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q	P
56	E	D	E	A	D	Y	Y	C	A	S	W	D	D	N	L	N	G	P	L	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	R	Q	P
60	E	D	E	A	D	Y	Y	C	A	A	W	D	D	S	L	N	G	W	V	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	S	Q	P
64	E	D	E	A	D	Y	Y	C	A	S	W	D	D	S	L	S	G	V	V	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	R	Q	P
68	D	D	E	A	D	Y	F	C	M	S	Y	T	I	T	A	L	L	F	G	G	G	T	R	V	T	V	L	G	Q	P		
72	D	D	E	A	D	Y	F	C	M	S	Y	T	I	T	T	L	L	F	G	T	G	T	R	V	T	V	L	S	Q	P		
76	D	D	E	A	D	Y	F	C	M	S	Y	T	I	T	T	L	L	F	G	T	G	T	R	V	T	V	L	S	Q	P		
80	D	D	E	A	D	Y	F	C	M	S	Y	T	I	T	T	L	L	F	G	T	G	T	R	V	T	V	L	S	Q	P		
84	D	D	E	A	D	Y	F	C	M	S	Y	T	I	T	T	L	L	F	G	T	G	T	R	V	T	V	L	S	Q	P		
88	D	D	E	A	D	Y	F	C	M	S	Y	T	I	T	T	L	L	F	G	T	G	T	R	V	T	V	L	S	Q	P		
92	D	D	E	A	D	Y	F	C	M	S	Y	T	I	T	T	L	L	F	G	T	G	T	R	V	T	V	L	S	Q	P		
96	D	D	E	A	D	Y	F	C	M	S	Y	T	I	T	T	L	L	F	G	T	G	T	R	V	T	V	L	S	Q	P		

Fig. 1B3

N.° de Kabat SEQ ID NO:	1										2										3																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7												
100	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	S	Y	L	A	W	Y	Q	
104	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	V	L	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	E	R	I	S	S	N	Y	L	M	W	Y	Q	
108	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	I	S	S	N	Y	L	A	W	Y	Q	
112	D	I	Q	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	I	R	S	S	G	Y	L	S	W	F	Q
116	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	N	Y	L	G	W	Y	Q	
120	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	N	Y	L	A	W	Y	Q	
124	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	N	Y	L	A	W	Y	Q	
128	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	W	Y	L	A	W	Y	Q	
132	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	N	V	G	S	S	Y	L	A	W	Y	Q	
136	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	S	Y	L	A	W	Y	Q	
140	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	S	Y	L	A	W	Y	Q	
144	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	S	Y	L	A	W	Y	Q	
148	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	S	Y	L	A	W	Y	Q	
152	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	G	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	N	Y	F	G	W	Y	Q	
156	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	N	Y	L	A	W	Y	Q	
160	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	D	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	N	Y	L	A	W	Y	Q	
164	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	L	N	N	N	Y	L	A	W	Y	Q	
168	D	I	Q	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	H	S	V	S	S	D	Y	L	A	W	Y	Q	
172	D	I	Q	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	H	S	V	S	S	D	Y	L	A	W	Y	Q	
176	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	H	S	V	S	S	D	Y	L	A	W	Y	Q	
180	D	I	Q	M	T	Q	S	P	D	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	H	S	V	S	S	D	Y	L	A	W	Y	Q	
184	D	I	Q	M	T	Q	S	P	D	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	H	S	V	S	S	D	Y	L	A	W	Y	Q	

Fig. 1C1

N.° de Kabat SEQ ID NO:	4	5	6	7	8
100	Q K P G Q	G A S S R A T	G F P D R F S	G T D F S	L T I S R L E P
104	Q K P G Q	G A S I R A T	G I P D R F S	G E S G T D F	L T I S R V E P
108	Q R P G Q	G A S S R S T	G T P D R F S	G S G S G T D F	L T I S R L E P
112	Q K P G Q	G A S T R A T	G T P A R F S	G S G S G T D F	L T I D R L E S
116	Q K P G Q	G A S S R A T	G I P D R F S	G S G S G T D F	L T I S R L E P
120	Q K P G Q	G A S S R A T	G I P D R F S	G S G S G T D F	L T I S R L E P
124	Q K P G Q	G A S S R A T	G I P D R F S	G S G S G T D F	L T I S R L E P
128	Q K P G Q	G A S N R A T	G I P D R F S	G S G S G T D F	L T I S R L E P
132	Q K P G Q	G A S S R A T	G F P D R F S	G S G S G T D F	L T I S R L E P
136	Q K P G Q	G A S S R A T	G F P D R F S	G S G S G T D F	L T I S R L E P
140	Q K P G R	G A S S R A T	G F P D R F S	G S G S G T D F	L T I S R L E P
144	Q K P G Q	G A S S R A T	G I P D R F S	G S G S G T D Y	L T I N R L E P
148	Q K P G Q	G A S T R A T	G I P P R F S	G S G S G T E F	L T I S S V Q S
152	Q K P G Q	G A S S R A T	G I P D R F S	G S G S G T D F	L T I S R L E P
156	Q K P G Q	G A S S R A T	G I P D R F S	G S G S G T D F	L T I S R L E P
160	Q K P G Q	G A S T R A T	G I P D R F T	G S G S G T D F	L T I S R L E P
164	Q K P G Q	G A S T R A T	G I P A R F S	G S G S G T E F	L T I S S L Q S
168	Q K P G R	G A S S R A T	G F P D R F S	G S G S G T D F	L T I S R L E P
172	Q K P G R	G A S S R A T	G F P D R F S	G S G S G T D F	L T I S R L E P
176	Q K P G R	G A S S R A T	G F P D R F S	G S G S G T D F	L T I S R L E P
180	Q K P G R	G A S S R A T	G F P D R F S	G S G S G T D F	L T I S R L E P
184	Q K P G R	G A S S R A T	G F P D R F S	G S G S G T D F	L T I S R L E P

Fig. 1C2

N.° de Kabat SEQ ID NO:	1								0								9									
	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7	8		
100	E	D	F	A	V	Y	Y	C	F	D	S	S	S	P	P	T	Q	Q	F	D	S	S	S	P		
104	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	S	S	S	P	L	T	Q	Q	Y	S	S	S	P		
108	E	D	F	A	I	Y	Y	C	Q	Q	F	D	T	L	P	I	T	Q	Q	F	D	T	L	P		
112	E	D	F	A	V	Y	F	C	Q	Q	Y	G	S	S	T	I	T	Q	Q	Y	G	S	S	T		
116	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	F	D	N	L	P	V	T	Q	Q	F	D	N	L	P		
120	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	F	D	T	S	P	L	T	Q	Q	F	D	T	S	P		
124	E	D	S	A	V	Y	Y	C	Q	Q	F	D	S	S	P	L	S	Q	Q	F	D	S	S	P		
128	E	D	S	A	V	Y	Y	C	Q	Q	F	D	S	S	P	L	T	Q	Q	F	D	S	S	P		
132	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	F	D	S	S	P	P	T	Q	Q	F	D	S	S	P		
136	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	F	D	S	S	P	P	T	Q	Q	F	D	S	S	P		
140	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	F	D	S	S	P	P	T	Q	Q	F	D	S	S	P		
144	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	F	G	S	S	P	P	Y	T	Q	Q	F	G	S	S	P	P
148	E	D	F	A	I	Y	Y	C	Q	Q	F	D	N	W	P	P	W	T	Q	Q	F	D	N	W	P	P
152	E	D	S	A	V	Y	Y	C	Q	Q	F	D	S	S	P	L	T	Q	Q	F	D	S	S	P		
156	E	D	S	A	V	Y	Y	C	Q	Q	F	D	S	S	P	L	S	Q	Q	F	D	S	S	P		
160	E	D	S	A	V	Y	Y	C	Q	Q	F	D	S	S	P	L	S	Q	Q	F	D	S	S	P		
164	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	F	D	S	S	P	P	T	Q	Q	F	D	S	S	P		
168	E	D	F	A	M	Y	Y	C	Q	Q	F	D	S	S	P	P	T	Q	Q	F	D	S	S	P		
172	E	D	F	A	M	Y	Y	C	Q	Q	F	D	S	S	P	P	T	Q	Q	F	D	S	S	P		
176	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	F	D	S	S	P	P	T	Q	Q	F	D	S	S	P		
180	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	F	D	S	S	P	P	T	Q	Q	F	D	S	S	P		
184	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	F	D	S	S	P	P	T	Q	Q	F	D	S	S	P		

Fig. 1C3

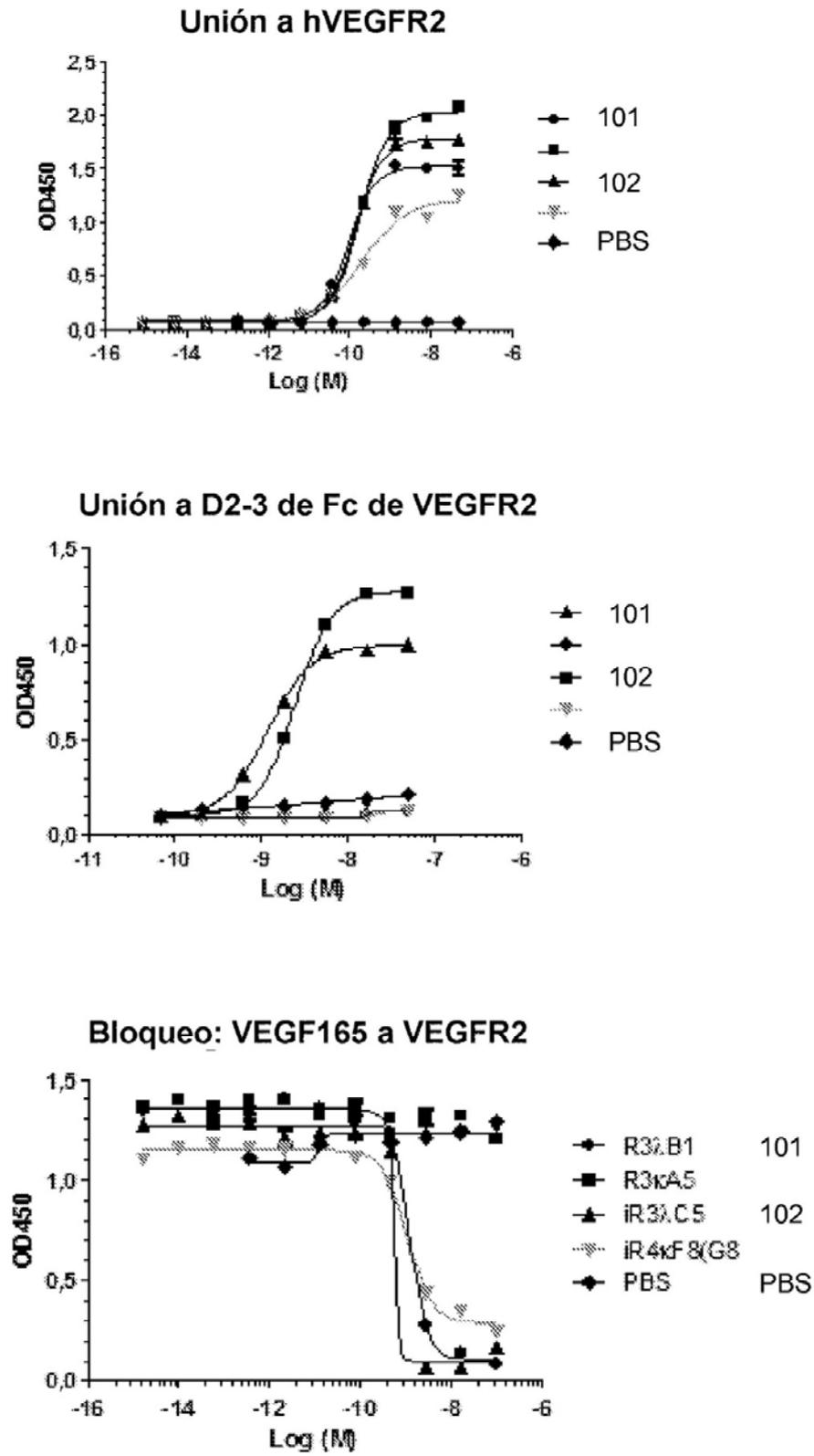


Fig. 2

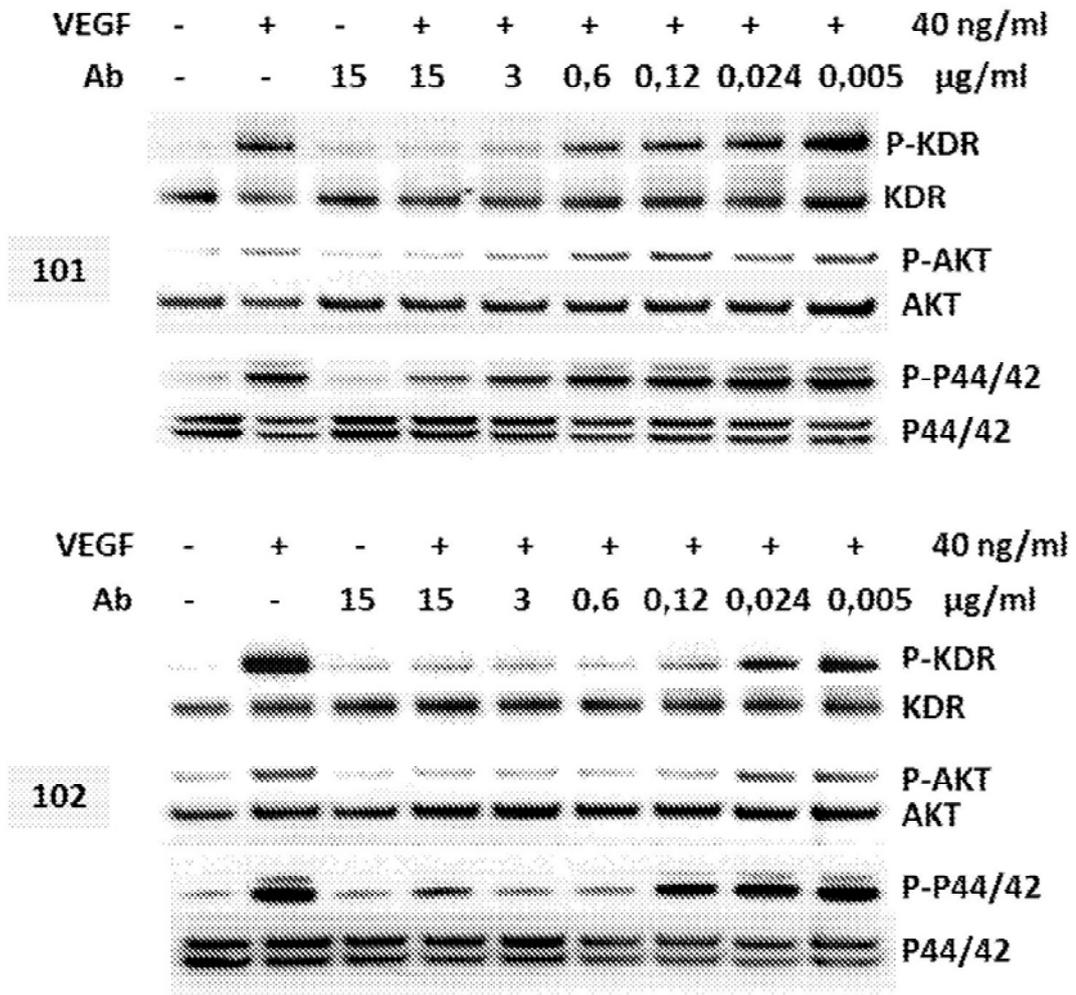
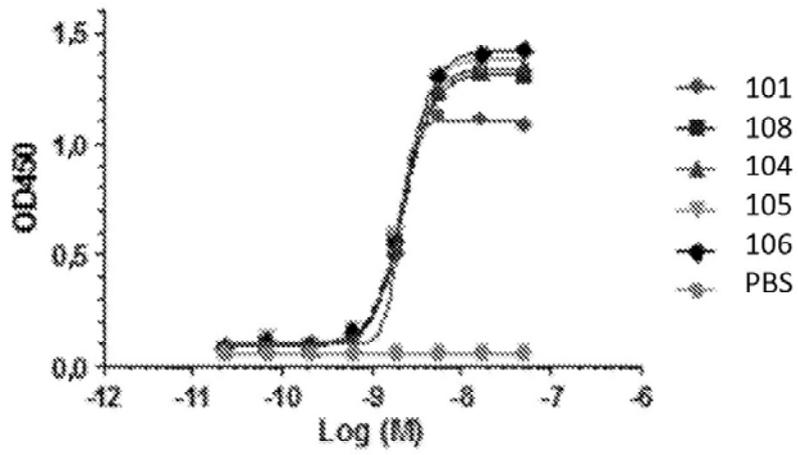


Fig. 3

Unión a VEGFR2 (1)



Bloqueo: VEGF165 a VEGFR2-Fc (1)

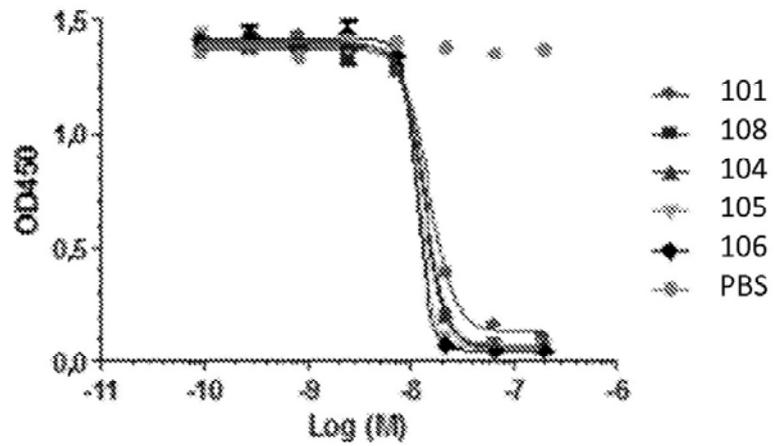


Fig. 4

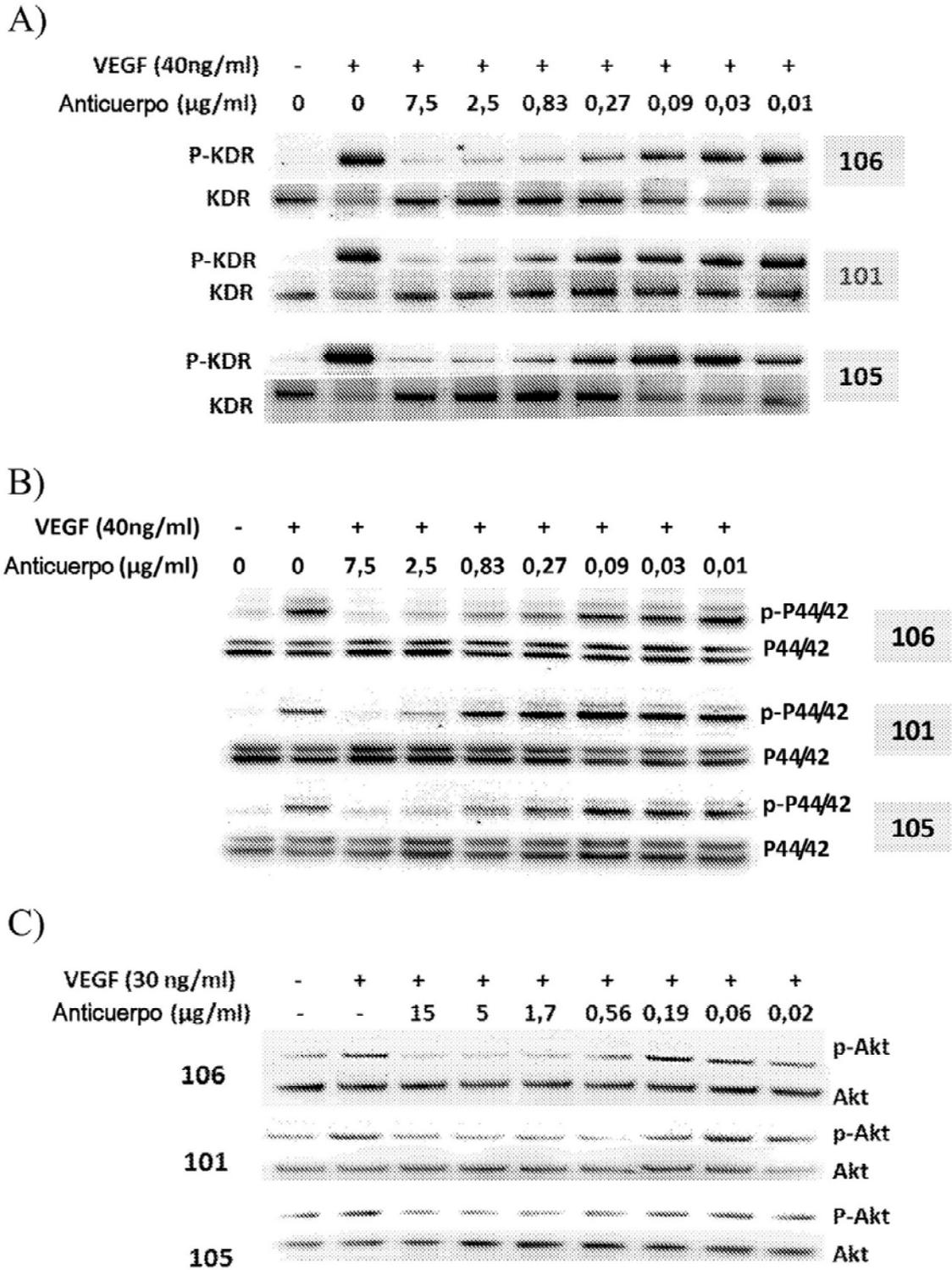


Fig. 5