

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 631**

51 Int. Cl.:

C07K 16/46 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2013 PCT/IB2013/003164**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14087248**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2013 E 13849989 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2020 EP 2925782**

54 Título: **Anticuerpos anti-CD47 y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

03.12.2012 US 201261732452 P

28.04.2013 US 201361816788 P

07.08.2013 US 201361863106 P

24.09.2013 US 201361881523 P

01.11.2013 US 201361898710 P

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

29.09.2020

73 Titular/es:

**NOVIMMUNE SA (100.0%)
14 ch. Des Aulx Plan-Les Ouates
1228 Geneva, CH**

72 Inventor/es:

**MASTERNAK, KRZYSZTOF;
FISCHER, NICOLAS;
ROUSSEAU, FRANCOIS;
DHEILLY, ELIE y
KOSCO-VILBOIS, MARIE**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 784 631 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 anti-CD47 y métodos de uso de los mismos

Campo de la invención

La invención se refiere a nuevos anticuerpos monoclonales biespecíficos que llevan una especificidad diferente para cada sitio de unión de la molécula de inmunoglobulina, donde uno de los sitios de unión es específico para CD47 y donde uno de los sitios de unión es específico para CD 19.

Antecedentes de la invención

CD47 o Proteína Asociada a Integrina (IAP) es una glicoproteína transmembrana ubicua de 50 kDa con múltiples funciones en la comunicación célula-célula. Interactúa con múltiples ligandos, como las integrinas, SIRPα (proteína reguladora de señal alfa), SIRPγ y tromboespondinas (Oldenberg, P.A., CD47: A Cell Surface Glycoprotein Which Regulates Multiple Functions of Hematopoietic Cells in Health and Disease, ISRN Hematol. 2013; 2013:614619; Soto-Pantoja DR, et al., Therapeutic opportunities for targeting the ubiquitous cell surface receptor CD47 (2012), Expert Opin Ther Targets. 2013 enero; 17 (1): 89-103; Sick E, et al., Update: a multifaced actor in the tumor microenvironment of potential therapeutic interest, Br J Pharmacol. 2012 Dic; 167 (7): 1415-30) En el contexto del sistema inmune innato, CD47 funciona como un marcador de sí mismo, transmitiendo una señal inhibitoria de "no me maten" a través de la unión a SIRPα expresada por células mieloides, como macrófagos, neutrófilos y células dendríticas. Por lo tanto, la expresión generalizada de CD47 en la situación fisiológica es proteger a las células sanas contra la eliminación por el sistema inmune innato (Oldenberg PA, et al., CD47-Signal Regulatory Protein α (Sirpα) Regulates Fcγ and Complement Receptor-Mediated Phagocytosis, J Exp Med. 2 de abril de 2001; 193 (7): 855-62; Mattias Olsson, Role of the CD47/SIRPα-interaction in regulation of macrophage phagocytosis, Department of Integrative Medical Biology, Section for Histology and Cell Biology, Umeå University, Umeå, Tesis; Oldenberg PA., Role of CD47 in erythroid cells and in autoimmunity, Leuk Lymphoma. Julio de 2004; 45 (7): 1319-27; Oldenberg PA, et al., Role of CD47 as a Marker of Self on Red Blood Cells., Science. 16 de junio de 2000; 288 (5473): 2051-4; Brown EJ, Frazier WA integrin-associated protein (CD47) and its ligands., Trends Cell Biol. 2001 marzo; 11 (3): 130-5).

Las células tumorales secuestran este mecanismo inmunosupresor al sobreexpresar CD47, lo que les ayuda de manera eficiente a escapar de la vigilancia inmune y la muerte por las células inmunes innatas. (Majeti R, Chet al., CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells, Cell. 23 de julio de 2009; 138 (2): 286-99; S. Jaiswal et al., CD47 is upregulated on circulating hematopoietic stem cells and leukemia cells to avoid phagocytosis., Cell. 23 de julio de 2009; 138 (2): 271-85) La expresión de CD47 está regulada por aumento en la mayoría de los cánceres humanos (por ejemplo, NHL, AML, mama, colon, glioblastoma, glioma, cáncer de ovario, vejiga y próstata) y los niveles elevados de expresión de CD47 se correlacionan claramente con una enfermedad agresiva y una supervivencia deficiente. (Majeti R, et al., Cell. 23 de julio de 2009; 138 (2): 286-99; S. Jaiswal et al., Cell. 23 de julio de 2009; 138 (2): 271-85; Willingham SB, et al., The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPα) interaction is a therapeutic target for human solid tumors, Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 24 de abril; 109 (17): 6662-7; Chao MP, et al., Therapeutic antibody targeting of CD47 eliminates human acute lymphoblastic leukemia., Cancer Res. 15 de febrero de 2011; 71 (4): 1374-84).

La expresión generalizada de CD47 en tejidos sanos plantea la cuestión de la seguridad y la eficacia del tratamiento: en primer lugar, atacar a CD47 con un anticuerpo monoclonal neutralizante (Mab) podría afectar a las células sanas, lo que provocaría graves toxicidades, como se muestra en estudios preclínicos con ratones y monos cynomolgus (Willingham SB, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 24 de abril; 109 (17): 6662-7; Weiskopf K, et al., Engineered SIRPα Variants as Immunotherapeutic Adjuvants to Anticancer

Antibodies, Science. 5 de julio de 2013; 341 (6141): 88-91) En segundo lugar, incluso si se pudieran evitar o mitigar toxicidades graves mediante el uso de formatos alternativos (Weiskopf K, et al., Science. 5 de julio de 2013; 341 (6141): 88-91), la expresión amplia de CD47 aún podría causar una eliminación rápida de las moléculas de unión a CD47 a través de la disposición del fármaco mediada por el objetivo, lo que da como resultado una farmacocinética pobre y una disminución de la eficacia.

WO2011/034969 A1 describe anticuerpos que son específicos para CD47 y un marcador de superficie celular asociado al cáncer. En particular, se describe el uso combinado de un anticuerpo de bloqueo anti-CD47 y un anticuerpo anti-CD20.

WO2011/041453 A1 y WO2012/088309 A1 describir anticuerpos biespecíficos contra CD47 y CD271; y CD47 y calreticulina; respectivamente. Sin embargo, solo se usan anticuerpos monoclonales contra CD47.

En consecuencia, existe la necesidad de anticuerpos y productos terapéuticos que permitan apuntar a CD47 y superar estos obstáculos.

Resumen de la invención

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

La invención proporciona anticuerpos biespecíficos aislados que tienen un primer brazo que comprende una primera secuencia de aminoácidos que se une a CD47 y un segundo brazo que comprende una segunda secuencia de aminoácidos que se une a CD19, en donde el anticuerpo biespecífico inhibe la interacción entre CD47 y la proteína alfa reguladora de señal (SIRPα).

En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico inhibe la interacción entre CD47 humano y SIRPα humano a un nivel que es al menos diez veces más potente que un nivel correspondiente de inhibición de la interacción CD47 humano/SIRPα humano exhibido por un anticuerpo anti-CD47 monovalente que incluye el primera secuencia de aminoácidos que se une a CD47 y una segunda secuencia de aminoácidos que no se une a una proteína humana.

En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico inhibe la interacción entre CD47 humano y SIRPα humano a un nivel que es al menos 100 veces más potente que un nivel correspondiente de inhibición de la interacción CD47 humano/SIRPα humano exhibido por un anticuerpo anti-CD47 monovalente que incluye el primera secuencia de aminoácidos que se une a CD47 y una segunda secuencia de aminoácidos que no se une a una proteína humana.

En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico inhibe la interacción entre CD47 humano y SIRPα humano a un nivel que es al menos 1,000 veces más potente que un nivel correspondiente de inhibición de la interacción CD47 humano/SIRPα humano exhibido por un anticuerpo anti-CD47 monovalente que incluye el primera secuencia de aminoácidos que se une a CD47 y una segunda secuencia de aminoácidos que no se une a una proteína humana.

En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico incluye un primer brazo que inhibe la interacción entre el CD47 humano en la superficie de las células y el SIRPα humano soluble con un IC50 mayor de 5 nM en el ensayo descrito en el Ejemplo 4 y en el que el anticuerpo monovalente 5A3M3, es decir, un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 2 y la secuencia de aminoácidos de la cadena liviana de la SEQ ID NO.8, tiene una IC50 de aproximadamente 13 nM.

En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico inhibe la interacción entre CD47 humano y SIRPα humano a un nivel que es al menos diez veces, al menos 100 veces o al menos 1,000 veces más potente que un nivel correspondiente de inhibición de la interacción CD47 humano/SIRPα humano exhibido por un anticuerpo monovalente anti-CD47 que incluye la primera secuencia de aminoácidos que se une a CD47 y una segunda secuencia de aminoácidos que no se une a una proteína humana, e incluye un primer brazo que inhibe la interacción entre CD47 humano en la superficie de las células y soluble SIRPα humano con una IC50 mayor de 5 nM en el ensayo descrito en el Ejemplo 4 y en el que el anticuerpo monovalente 5A3M3 tiene una IC50 de aproximadamente 13 nM.

En algunas realizaciones, la primera secuencia de aminoácidos incluye una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de la cadena pesada variable 1 (CDRH1) de SEQ ID NO: 225, una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de la cadena pesada variable 2 (CDRH2) de la SEC ID NO: 226, una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada variable 3 (CDRH3) de SEQ ID NO: 227, una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena liviana variable 1 (CDRL1) seleccionada de SEQ ID NO: 228-241 y 262-272, una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de la cadena liviana variable 2 (CDRL2) seleccionada de 242-245 y 273-280, y una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de la cadena liviana variable 3 (CDRH3) seleccionada de 246-261 y 281.

En algunas realizaciones, la primera secuencia de aminoácidos incluye una secuencia de aminoácidos de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 114 y una secuencia de aminoácidos de cadena liviana variable seleccionada de SEQ ID NO: 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204 y 206.

En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico incluye dos copias de un polipéptido de cadena pesada simple y una primera cadena liviana y una segunda cadena liviana, en donde la primera y segunda cadenas livianas son diferentes.

En algunas realizaciones, al menos una parte de la primera cadena liviana es del tipo Kappa y al menos una parte de la segunda cadena liviana es del tipo Lambda. En algunas realizaciones, la primera cadena liviana incluye al menos una región constante de Kappa. En algunas realizaciones, la primera cadena liviana incluye además una región variable Kappa. En algunas realizaciones, la primera cadena liviana incluye además una región variable Lambda. En algunas realizaciones, la segunda cadena liviana incluye al menos una región constante de Lambda. En algunas realizaciones, la segunda cadena liviana incluye además una región variable Lambda. En algunas realizaciones, la segunda cadena liviana incluye además una región variable Kappa. En algunas realizaciones, la primera cadena liviana incluye una región constante de Kappa y una región variable de Kappa, y en donde la segunda cadena liviana incluye una región constante de Lambda y una región variable de Lambda.

En algunas realizaciones, las secuencias de la región marco constante y variable son humanas.

CD47 (Grupo de diferenciación 47) funciona como una señal de "no me comas" para las células fagocíticas y se sabe que muchos tumores (escape inmunitario) se sobreexpresan. CD47 interactúa con SIRP α , que se expresa en las células fagocíticas. CD47 regula a la baja la actividad fagocítica. CD47 inhibe la maduración y activación de células dendríticas (DC). El CD47 también se ha implicado en procesos como, por ejemplo, apoptosis, supervivencia, proliferación, adhesión, migración y regulación de la angiogénesis, la presión arterial, la perfusión tisular y/o la homeostasis plaquetaria.

CD47 también se ha implicado en cáncer. Por ejemplo, CD47 se sobreexpresa en varios tumores malignos hematológicos y sólidos. CD47 es un marcador documentado de células madre cancerosas/iniciadoras de tumores. Se cree que la sobreexpresión de CD47 puede ayudar a las células tumorales a escapar de la vigilancia inmune y la muerte por las células inmunes innatas. Los altos niveles de CD47 también están asociados con un mal resultado clínico en cánceres como, por ejemplo, leucemias, linfomas, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de próstata y/o glioma. Por lo tanto, apuntar a CD47 sería útil para tratar, retrasar la progresión o mejorar un síntoma de cáncer.

Como CD47 se expresa de forma ubicua, es un objetivo difícil para un anticuerpo monoclonal (mAb). Los anticuerpos biespecíficos de la invención se dirigen a CD47 y al antígeno asociado a tumor (TAA) CD19. En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico incluye una porción Fc funcional. El brazo de unión a TAA del anticuerpo biespecífico, que incluye una secuencia de anticuerpo anti-CD19 o un fragmento de unión a antígeno de la misma, dirige el brazo de CD47 a la célula tumoral o célula madre cancerosa. El brazo CD47 bloquea, inhibe o reduce la interacción entre CD47 y SIRP α , transmitiendo así una señal de "cómeme" al fagocito.

Los anticuerpos biespecíficos de la invención se generan usando cualquier método conocido en la técnica, tal como, a modo de ejemplo no limitativo, el uso de fragmentos reticulados, cuadromas y/o cualquiera de una variedad de formatos recombinantes tales como, por forma de ejemplos no limitantes, fragmentos de anticuerpos unidos, heterodímeros forzados y/o formatos recombinantes basados en dominios únicos. Los ejemplos de formatos biespecíficos incluyen, entre otros, IgG biespecífica basada en el intercambio de brazo Fab (Gramer et al., 2013 MABs. 5 (6)); el formato CrossMab (Klein C et al., 2012 MABs 4 (6)); múltiples formatos basados en enfoques de heterodimerización forzada, como la tecnología SEED (Davis JH et al., 2010 Protein Eng Des Sel. 23 (4): 195-202), dirección electrostática (Gunasekaran K et al., J Biol Chem. 2010 285 (25): 19637-46.) o perilla en el agujero (Ridgway JB et al., Protein Eng. 1996 9 (7): 617-21.) u otros conjuntos de mutaciones que impiden la formación de homodímeros (Von Kreudenstein TS et al., 2013 MABs. 5 (5): 646-54.); formatos biespecíficos basados en fragmentos, como scFv en tándem (como BiTEs) (Wolf E et al., 2005 Drug Discov. Today 10 (18): 1237-44.); anticuerpos tetravalentes biespecíficos (Pörtner LM et al., 2012 Cancer Immunol Immunother. 61 (10): 1869-75.); moléculas de redireccionamiento de doble afinidad (Moore PA et al., 2011 Blood. 117 (17): 4542-51), diacuerpos (Kontermann RE et al., Nat Biotechnol. 1997 15 (7): 629-31).

Los anticuerpos biespecíficos de la invención pueden usarse para intervención terapéutica o como reactivo de investigación o diagnóstico. Por ejemplo, los anticuerpos biespecíficos de la invención pueden usarse para tratar, prevenir y/o retrasar la progresión de patologías asociadas con la expresión y/o actividad aberrante de CD47 y/o CD47-SIRP α aberrante o para aliviar un síntoma asociado con tales patologías, administrando un anticuerpo de la invención a un sujeto en el que se desea dicho tratamiento o prevención. El sujeto por tratar es, por ejemplo, humano. El anticuerpo biespecífico se administra en una cantidad suficiente para tratar, prevenir, retrasar la progresión o aliviar un síntoma asociado con la patología.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una ilustración de la alineación de secuencia entre la secuencia de cadena liviana variable (VL) del anticuerpo anti-CD47 5A3 (SEQ ID NO: 116) con su secuencia de línea germinal más cercana (SEQ ID NO: 282), el IGKV1-33 humano de acuerdo con la nomenclatura IMGT.

La Figura 2 es un gráfico que representa la potencia de bloqueo de las variantes de anticuerpo 5A3-M3 y 5A3-M5 en comparación con el anticuerpo parental 5A3 en un ensayo de unión a CD47/SIRP α .

La Figura 3 es un gráfico que representa la especificidad de varios anticuerpos monoclonales CD47 (Mabs) como se indica mediante la unión de Mabs CD47 purificados a células CHO transfectadas con CD47 humano, evaluadas por citometría de flujo (barras grises). Los MAb CD47 no se unieron a células CHO no transfectadas (barras negras).

La Figura 4 es un gráfico que representa la unión a CD47 nativo y la especificidad de los MAb de CD47 como se muestra mediante la unión de los Mabs de CD47 purificados a las células HEK293-P según se evalúa mediante citometría de flujo (barras grises). La unión a las células HEK293-P transfectadas de manera estable con ARNip específico de hCD47 disminuye significativamente (barras negras).

La Figura 5 es un gráfico que representa la unión al CD47 humano nativo y la reactividad cruzada con el cynomolgus CD47. Se evaluó la unión de Mabs CD47 purificados a células T CD4 + PBMC humanas (barras de color gris claro) y cynomolgus (barras de color gris oscuro).

La Figura 6 es un gráfico que representa la potencia de los Mabs CD47 para bloquear la interacción CD47-SIRP α , como se prueba en el ensayo de inhibición CD47-SIRP α (inhibición competitiva de la unión de SIRP α humano recombinante soluble a células CHO que expresan hCD47, como se describe en el Ejemplo 4) Se muestran los valores de CI50 obtenidos en experimentos de dosis-respuesta. Los CD47 Mabs se agrupan por familia y se clasifican de mayor a menor potencia. La actividad neutralizante de los anticuerpos de la presente invención se compara con el anticuerpo CD47 B6H12 disponible comercialmente.

La figura 7 es una ilustración que representa la actividad de hemaglutinación de los anticuerpos CD47. La hemaglutinación se evidencia como un depósito agrupado de glóbulos rojos, en forma de media luna en la parte inferior alrededor del borde inferior del pozo, mientras que los no aglutinados no forman agregados y se distribuyen uniformemente sobre el área de la superficie del pozo. La Figura 7 demuestra que los Mabs CD47 de alta afinidad de las familias 5A3, Ke8 y Ka3 inducen la hemaglutinación; A diferencia de las otras tres familias, los anticuerpos de la familia Kc4 probados en este experimento no inducen la hemaglutinación.

La Figura 8 es un gráfico que representa la curva de dosis-respuesta para un ensayo de unión a FACS realizado con células Raji y el clon 1B7 anti-CD19 original, el clon D11 identificado después de la primera ronda de maduración de afinidad, y el clon final L7B7_c2, emitido desde la segunda afinidad ronda de maduración.

Las Figuras 9A-9C son una serie de gráficos de la capacidad de un BsAb CD47xCD19 para co-enganchar los dos objetivos en la superficie de las células. Los gráficos en las Figuras 9A-9C presentan perfiles de FACS generados con anticuerpos monovalentes y biespecíficos que se unen a células B-NHL CD19 negativas (DS-1) y células de linfoma de Burkitt positivas para CD19 (Raji). Todos los anticuerpos eran de formato IgG1 humano y se probaron a cuatro concentraciones como se indica.

La figura 10 es una serie de gráficos que representan la actividad de bloqueo de SIRP α de anticuerpos monovalentes y biespecíficos. La Figura 10 demuestra el cocompromiso de CD19 y CD47 en la superficie de la célula diana, al mostrar que la neutralización de la interacción CD47-SIRP α por CD47xCD19 BsAbs depende de CD19. Los experimentos se realizaron por cuadruplicado Se muestran la media y la SEM. Las curvas de inhibición de la respuesta a la dosis se ajustaron con el software GraphPad.

Las Figuras 11A-11C muestran curvas de dosis-respuesta de ADCC generadas con cuerpos CD47xCD19 κ L (negro) o los correspondientes anticuerpos monovalentes CD47 (gris). ADCC con el CD19 Mab C2 se muestra para la comparación (gris discontinuo). El ensayo ADCC se realizó con PBMC humanas completas como células efectoras y Raji teñido con calceína AM (Figura 11A, 11C) o Ramos (Figura 11B) como células diana (relación de efecto a objetivo: 50). La citotoxicidad se calculó a partir del grado de liberación de calceína de las células diana. Se muestra el porcentaje de muerte celular específica \pm SD. Los experimentos se realizaron por duplicado. Las Figuras 11A-11B demuestran la capacidad de los BsAbs de CD47xCD19 para matar células positivas para CD19 de una manera dependiente de CD19, ya que los anticuerpos monovalentes de CD47 correspondientes eran mucho menos eficientes o no lo eran en absoluto. La Figura 11C demuestra que la eficacia de la destrucción de las células Raji con los anticuerpos CD47xCD19 fue comparable al rituximab y mucho mayor que con el CD 19 Mab C2.

La Figura 12 es un gráfico que representa la actividad fagocítica de tres de los cuerpos κ L CD47xCD19 de la presente invención (líneas negras) en comparación con los anticuerpos monovalentes CD47 correspondientes (líneas grises) en el experimento ADCP de dosis-respuesta. La fagocitosis con el CD47 Mab B6H12 (sobre fondo IgG1 humano, línea negra punteada) y con el CD19 Mab C2 (línea gris punteada) se muestra para comparación. El experimento ADCP se realizó con macrófagos humanos diferenciados de monocitos de sangre periférica y Raji como células diana (efecto: relación objetivo 1: 5). La FACS evaluó la fagocitosis. Se muestra el porcentaje de macrófagos que han fagocitado al menos una célula diana. Los cuerpos κ L de CD47xCD19 fagocitan células CD19 positivas en un análisis de manera dependiente de CD19, ya que los correspondientes anticuerpos monovalentes de CD47 fueron mucho menos eficientes o nada eficientes.

La Figura 13 es un gráfico que representa la actividad de varios anticuerpos en un xenoinjerto de linfoma de células B Raji B en ratones NOD/SCID. El tratamiento con anticuerpos comenzó después de que el injerto tumoral haya alcanzado aproximadamente 0.1 cm.³ y terminó en D25. Los grupos de tratamiento (n = 5) fueron los indicados en el recuadro. Se muestra la evolución del volumen tumoral promedio por grupo de tratamiento \pm DE. La Figura 13 muestra que la eficacia de BsAB es similar a B6H12 o rituximab y que la erradicación del tumor dependía de CD19, ya que el monovalente correspondiente era menos eficaz.

La Figura 14 es un gráfico que representa que los anticuerpos CD47 de alta y moderada afinidad se adsorben eficientemente en los eritrocitos. En el caso de BsAbs, este fenómeno se limita a moléculas que tienen brazos CD47 de alta afinidad, como 5A3.

Descripción detallada

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

La divulgación proporciona anticuerpos monoclonales que se unen a CD47. En la presente memoria, estos anticuerpos se denominan colectivamente anticuerpos monoclonales anti-CD47 o mAbs anti-CD47. Preferiblemente,

los anticuerpos monoclonales son específicos para al menos CD47 humano. En algunas realizaciones, los anticuerpos monoclonales que reconocen CD47 humano también son reactivos cruzados para al menos otra proteína CD47 no humana, tal como, a modo de ejemplo no limitante, CD47 de primates no humanos, por ejemplo, CD47 de mono cynomolgus, y/o roedor CD47. En algunas realizaciones, estos anticuerpos monoclonales anti-CD47

inhiben la interacción entre CD47 y la proteína alfa reguladora de señal (SIRPα). En algunas realizaciones, estos anticuerpos monoclonales anti-CD47 inhiben la interacción entre CD47 humano y SIRPα humano. La divulgación también incluye anticuerpos que se unen al mismo epítipo que un anticuerpo monoclonal anti-CD47 descrito en este documento e inhibe la interacción entre CD47 y SIRPα, por ejemplo, entre CD47 humano y SIRPα humano.

La divulgación también proporciona anticuerpos monovalentes y/o anticuerpos biespecíficos que incluyen al menos un primer brazo que es específico para CD47. Preferiblemente, los anticuerpos monovalentes y/o anticuerpos biespecíficos son específicos para al menos CD47 humano. En algunas realizaciones, los anticuerpos monovalentes y/o anticuerpos biespecíficos que reconocen CD47 humano también son reactivos cruzados para al menos otra proteína CD47 no humana, tal como, a modo de ejemplo no limitante, CD47 de primates no humanos, por ejemplo, CD47 de mono cynomolgus y/o CD47 de roedor. En algunas realizaciones, estos anticuerpos monovalentes anti-CD47 y/o anticuerpos biespecíficos anti-CD47 inhiben la interacción entre CD47 y la proteína alfa reguladora de señal (SIRPα). En algunas realizaciones, estos anticuerpos monovalentes anti-CD47 y/o anticuerpos biespecíficos anti-CD47 inhiben la interacción entre CD47 humano y SIRPα humano. La divulgación también incluye anticuerpos que se unen al mismo epítipo que un anticuerpo monovalente anti-CD47 y/o un anticuerpo biespecífico anti-CD47 divulgado aquí e inhibe la interacción entre CD47 y SIRPα, por ejemplo, entre CD47 humano y SIRPα humano.

Los anticuerpos biespecíficos permiten la unión simultánea de los dos brazos de anticuerpos a dos antígenos en la superficie de la célula (denominado cocompromiso), lo que resulta en un aumento aditivo o sinérgico de la afinidad debido al mecanismo de avidéz. Como consecuencia, el compromiso conjunto confiere una alta selectividad hacia las células que expresan ambos antígenos en comparación con las células que expresan un solo antígeno. Además, las afinidades de los dos brazos de un anticuerpo biespecífico con sus objetivos respectivos pueden establecerse de manera que la unión a las células diana sea impulsada principalmente por uno de los brazos de anticuerpos. Como se describe en el presente documento, el anticuerpo biespecífico incluye un primer brazo que se une a CD47 y un segundo brazo que se une a un antígeno asociado a tumor (TAA), donde el segundo brazo se une al TAA con alta afinidad, y el primer brazo se une a CD47 con baja afinidad, es decir, una afinidad que es suficiente para inhibir CD47/SIRPα tras el cocompromiso de TAA. Este diseño permite que los anticuerpos biespecíficos inhiban preferentemente CD47 en células cancerosas versus células normales. En los ejemplos proporcionados en el presente documento, un anticuerpo biespecífico con un primer brazo que se une a CD47 con baja afinidad y un segundo brazo que se une a CD19 con alta afinidad (denominado CD47xCD19 biespecífico) permite la inhibición preferencial de CD47 en el cáncer frente a las células normales. Además de los dos brazos de unión al antígeno, el anticuerpo biespecífico CD47 x TAA requiere una porción Fc funcional para reclutar macrófagos y/u otras células efectoras inmunes. Un formato IgG biespecífico completamente humano (como el formato de cuerpo κλ descrito aquí) es muy adecuado para la generación de anticuerpos biespecíficos CD47 x TAA de doble direccionamiento. Como se muestra en los ejemplos proporcionados en el presente documento, la capacidad de los anticuerpos biespecíficos de doble dirección para acoplarse conjuntamente con CD47 y CD19 da como resultado un aumento significativo en la afinidad de unión a células positivas para CD19 y en la neutralización dependiente de CD19 de la interacción CD47-SIRPα. Esto, a su vez, se traduce en una destrucción eficaz y selectiva de células cancerosas mediada por el anticuerpo biespecífico CD47xCD19, como se demuestra en los experimentos de ADCC y ADCP proporcionados aquí.

Ejemplos de anticuerpos monoclonales anti-CD47, monoespecíficos anti-CD47, anticuerpos monovalentes anti-CD47 y/o anticuerpos biespecíficos en los que al menos un sitio de unión es específico para CD47 incluyen, por ejemplo, el anticuerpo 5A3, el anticuerpo 5A3M4, el anticuerpo 5A3M3, el anticuerpo 5A3M5, el anticuerpo KE8, el anticuerpo KE8-P6H5 (también denominado en el presente documento KE8H5), el anticuerpo KE8-P3B2 (también denominado en el presente documento KE8B2), el anticuerpo KE8-P2A2 (también denominado en el presente documento KE8A25), el anticuerpo KE8F2, el anticuerpo KE8G2, el anticuerpo KE84G9, el anticuerpo KE81G9, el anticuerpo KE81A3, el anticuerpo KE8E8, el anticuerpo KE8G6, el anticuerpo KE8H3, el anticuerpo KE8C7, el anticuerpo KE8A4, el anticuerpo KE8A8, el anticuerpo KE8G11, el anticuerpo KE8B7, el anticuerpo KE8F1, el anticuerpo KE8C4, el anticuerpo KE8A3, el anticuerpo KE86G9, el anticuerpo KE8H6, el anticuerpo KA3, el anticuerpo KA3-P5G2 (también denominado en el presente documento KA3G2), el anticuerpo KA3-P1A3 (también denominado aquí como KA3A3), el anticuerpo KA3-P5C5 (también denominado aquí KA3C5), el anticuerpo KA3H8, el anticuerpo KA3B2, el anticuerpo KA3A2, el anticuerpo KA3D3, el anticuerpo KA3H3, el anticuerpo KC4, el anticuerpo KC4-P1G11, el anticuerpo KC4-P4C11, el anticuerpo KC4-P6B1, el anticuerpo KC4-P4F4 y el anticuerpo Anticuerpo KC4-P2E2 (también denominado en el presente documento KC4E2), el anticuerpo KC4, el anticuerpo KC4F4, el anticuerpo KC4A1, el anticuerpo KC4C11, el anticuerpo KC4E10, el anticuerpo KC4B1, el anticuerpo KC4C3, el anticuerpo KC4A4, el anticuerpo KC4G11 y el anticuerpo KC4G9, así como sus fragmentos inmunológicamente activos y/o de unión a antígeno del mismo.

En algunas realizaciones de la divulgación, los ejemplos de anticuerpos anti-CD47 monoclonales, monoespecíficos anti-CD47, anticuerpos monovalentes anti-CD47 y/o anticuerpos biespecíficos incluyen una combinación de regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada y cadena liviana (CDR) seleccionadas de las secuencias

de CDR se muestra en las tablas 1, 2 y 3, donde las CDR que se muestran en las tablas 1, 2 y 3 se definen de acuerdo con la nomenclatura IMGT.

5 En algunas realizaciones de la divulgación, los ejemplos de anticuerpos anti-CD47 monoclonales, monoespecíficos anti-CD47, anticuerpos monovalentes anti-CD47 y/o anticuerpos biespecíficos incluyen la combinación de secuencias de CDR de cadena pesada de la Tabla 1 y dos conjuntos de CDR de cadena liviana seleccionados de las secuencias CDRL1, CDRL2 y CDRL3 que se muestran en las Tablas 2 y 3.

10 En algunas realizaciones de la divulgación, los ejemplos de anticuerpos anti-CD47 monoclonales, monoespecíficos anti-CD47, anticuerpos monovalentes anti-CD47 y/o anticuerpos biespecíficos incluyen la combinación de secuencias de CDR de cadena pesada de la Tabla 1 y un primer conjunto de CDR de cadena liviana seleccionados de las secuencias CDRL1, CDRL2 y CDRL3 que se muestran en la Tabla 2 y un segundo conjunto de CDR de cadena liviana seleccionados de las secuencias CDRL1, CDRL2 y CDRL3 que se muestran en la Tabla 3.

Tabla 1: CDR de cadena pesada anti-CD47

CDRH1	CDRH2	CDRH3
GFTF ---- SSYA (SEQ ID NO: 225)	ISGS - GGST (SEQ ID NO: 226)	AKSYGAF ---- DY (SEQ ID NO: 227)

Tabla 2: CDR de cadena liviana Kappa anti-CD47

CDRL1	CDRL2	CDRL3
QDI ----- NKY (SEQ ID NO: 228)	AA ----- S (SEQ ID NO: 242)	QKHPRGP --- RT (SEQ ID NO: 246)
QDI ----- NRY (SEC ID N.º: 229)	GA ----- S (SEQ ID NO: 243)	QFHKRAP --- QT (SEQ ID NO: 247)
QNI ----- GKY (SEQ ID NO: 230)	NA ----- S (SEQ ID NO: 244)	QFHKRRP --- QT (SEQ ID NO: 248)
QSI ----- ARY (SEQ ID NO: 231)	SA ----- S (SEQ ID NO: 245)	QFHKRSP --- QT (SEQ ID NO: 249)
QSI ----- ASY (SEQ ID NO: 232)		QKHPRAP --- RT (SEQ ID NO: 250)
QSI ----- DKY (SEQ ID NO: 233)		QKHPRSP --- RT (SEQ ID NO: 251)
QSI ----- DRY (SEQ ID NO: 234)		QKHPRYP --- RT (SEQ ID NO: 252)
QSI ----- GKY (SEQ ID NO: 235)		QKHPRNP --- RT (SEQ ID NO: 253)
QSI ----- GRY (SEQ ID NO: 236)		QMHPRAP --- KT (SEQ ID NO: 254)
QSI ----- NRY (SEC ID N.º: 237)		QMHPRGP --- KT (SEQ ID NO: 255)
QSI ----- CIELO (SEQ ID NO: 238)		QMHPRSP --- KT (SEQ ID NO: 256)
QSI ----- SRY (SEQ ID NO: 239)		QRHPRAP --- RT (SEQ ID NO: 257)
QSI ----- SSY (SEQ ID NO: 240)		QRHKRSP --- QT (SEQ ID NO: 258)
QSI ----- AKY (SEQ ID NO: 241)		QRHPRGP --- RT (SEQ ID NO: 259)
		QRHPRGP --- ST (SEQ ID NO: 260)

CDRL1	CDRL2	CDRL3
		QQRHPRGP --- TT (SEQ ID NO: 261)

Tabla 3: CDR de cadena liviana Lambda anti-CD47

CDRL1	CDRL2	CDRL3
SSDVG --- GYNY (SEC ID N.º: 262)	EN ----- S (SEQ ID NO: 273)	SSYDWWFRP - KV (SEQ ID NO: 281)
SSDVE --- RKNY (SEQ ID NO: 263)	ES ----- S (SEQ ID NO: 274)	
SSDVR --- ANNY (SEQ ID NO: 264)	EV ----- S (SEQ ID NO: 275)	
SSDVY --- YNKY (SEQ ID NO: 265)	KD ----- S (SEQ ID NO: 276)	
SSDVG --- KANY (SEC ID N.º: 266)	KN ----- S (SEQ ID NO: 277)	
SSDVR --- GNNY (SEQ ID NO: 267)	KS ----- S (SEQ ID NO: 278)	
SSDVS --- ARNY (SEQ ID NO: 268)	KT ----- S (SEQ ID NO: 279)	
SSDVN --- SANY (SEC ID N.º: 269)	QD ----- S (SEQ ID NO: 280)	
SSDVR --- AANY (SEQ ID NO: 270)		
SSDVR --- RANY (SEQ ID NO: 271)		
SSDVN --- NTNY (SEQ ID NO: 272)		

- 5 Cada uno de los ejemplos de anticuerpos anti-CD47, anti-CD 19, monovalentes y biespecíficos descritos en el presente documento incluye una cadena pesada común (HC), una cadena kappa o una cadena lambda para anticuerpos anti-CD47 y anti-CD 19, una kappa y una cadenas livianas lambda (LC) para anticuerpos monovalentes y biespecíficos, como se muestra en el aminoácido y las secuencias de ácido nucleico correspondientes enumeradas a continuación. Cada uno de los ejemplos de anticuerpos anti-CD47, anti-CD19, monovalentes y biespecíficos descritos a continuación incluye un dominio pesado variable común (VH), un dominio liviano variable
- 10 kappa o un dominio liviano variable lambda para anticuerpos anti-CD47 y anti-CD 19, un dominio liviano variable (VL) kappa y uno lambda para anticuerpos monovalentes y biespecíficos, como se muestra en el aminoácido y las secuencias de ácido nucleico correspondientes enumeradas a continuación.

- 15 Si bien las secuencias de anticuerpos a continuación se proporcionan aquí como ejemplos, debe entenderse que estas secuencias pueden usarse para generar anticuerpos biespecíficos usando cualquiera de una variedad de técnicas reconocidas en la técnica. Los ejemplos de formatos biespecíficos incluyen, entre otros, IgG biespecífica basada en el intercambio de brazo Fab (Gramer et al., 2013 MAbs. 5 (6)); el formato CrossMab (Klein C et al., 2012 MAbs 4 (6)); múltiples formatos basados en enfoques de heterodimerización forzada, como la tecnología SEED (Davis JH et al., 2010 Protein Eng Des Sel. 23 (4): 195-202), dirección electrostática (Gunasekaran K et al., J Biol Chem. 2010 285 (25): 19637-46.) o perilla en el agujero (Ridgway JB et al., Protein Eng. 1996 9 (7): 617-21.) u otros
- 20 conjuntos de mutaciones que impiden la formación de homodímeros (Von Kreudenstein TS et al., 2013 MAbs. 5 (5): 646-54.); formatos biespecíficos basados en fragmentos, como scFv en tándem (como BiTEs) (Wolf E et al., 2005 Drug Discov. Hoy 10 (18): 1237-44.); anticuerpos tetravalentes biespecíficos (Pörtner LM et al., 2012 Cancer Immunol Immunother. 61 (10): 1869-75.); moléculas de redireccionamiento de doble afinidad (Moore PA et al., 2011 Blood. 117 (17): 4542-51), diacuerpos (Kontermann RE et al., Nat Biotechnol. 1997 15 (7): 629-31).

- 25 Ejemplos de anticuerpos anti-CD47, anti-CD19, monovalentes y biespecíficos incluyen una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 1.

>COMMON-HC-NT (SEQ ID NO: 1)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG
CAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT
GGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG
ACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAAGTTATGGTGCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGT
CACAGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACC
TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACAGTCTCGT
GGAAGTCAAGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTA
CTCCCTCAGCAGCGTGGTGACTGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG
AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGACAAAACCTCACA
CATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACC
CAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA
GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC
GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCT
GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTATACCCTGCCCCCATCTCGGGAGGAGATGA
CCAAGAACCAGGTGAGCCTGACTTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG
GGAGAGCAACGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
TTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT
CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA

>COMMON-HC-AA (SEQ ID NO: 2)

EVQLLESGLLVQPGSLRLSCLASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGR
FTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKSYGAFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV
NHPKPSNTKVDKRVPEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNHYTQKSLSLSPG

Los anticuerpos anti-CD47, anti-CD 19, monovalentes y biespecíficos incluyen un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113.

>COMMON-VH-NT (SEQ ID NO: 113)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG
CAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT
GGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG
TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG
ACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAAGTTATGGTGCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGT
CACAGTCTCGAGC

>COMMON-VH-AA (SEQ ID NO: 114)

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGR
FTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKSYGAFDYWGQGT LVTVSS

Anticuerpos anti-CD47

- 5 El anticuerpo 5A3 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 4) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 3.

>5A3-LC-NT (SEQ ID NO: 3)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCAGGCGAGTCAGGACATTAATAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTACGGTGCATCCAGGTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTAGTGGAAGTGGATCT
GGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC
AGAAGCACCCCCGGGGGCCGAGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>5A3-LC-AA (SEQ ID NO: 4)

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDINKYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASRLETGVPSRFSGSGS
GTDFTFTISSLQPEDATYYCQQKHPRGPRTEFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

- 10 El anticuerpo 5A3 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 116) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 115.

>5A3-VL-NT (SEQ ID NO: 115)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCAGGCGAGTCAGGACATTAATAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTACGGTGCATCCAGGTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTAGTGGAAGTGGATCT
GGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC
AGAAGCACCCCCGGGGGCCGAGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>5A3-VL-AA (SEQ ID NO: 116)

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDINKYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASRLETGVPSRFSGSGS
GTDFTFTISSLQPEDATYYCQQKHPRGPRTEFGQGTKVEIK

- 15 El anticuerpo 5A3-M4 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 6) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 5.

>5A3-M4-LC-NT (SEQ ID NO: 5)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCAGGCGAGTCAGGACATTAATAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTACGGTGCATCCAGGTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGAAAGTGGATCT
GGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC
AGAAGCACCCCCGGAACCCGAGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAA

>5A3-M4-LC-AA (SEQ ID NO: 6)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDINKYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASRLETGVPSRFSGSGS
GTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQKHPRNPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

- 5 El anticuerpo 5A3-M4 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 118) codificado por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 117.

>5A3-M4-VL-NT (SEQ ID NO: 117)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCAGGCGAGTCAGGACATTAATAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTACGGTGCATCCAGGTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGAAAGTGGATCT
GGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC
AGAAGCACCCCCGGAACCCGAGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>5A3-M4-VL-AA (SEQ ID NO: 118)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDINKYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASRLETGVPSRFSGSGS
GTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQKHPRNPRTFGQGTKVEIK

- 10 El anticuerpo 5A3-M3 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 8) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 7.

>5A3-M3-LC-NT (SEQ ID NO: 7)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCAGGCGAGTCAGTCCATTAGTAGTTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTACGCTGCATCCTCGTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGAAAGTGGATCT
GGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC
AGAAGCACCCCCGGGGGCCGAGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC

TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>5A3-M3-LC-AA (SEQ ID NO: 8)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCQASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLETGVPSRFSGSGS
GTDFTFTISSLPEDIATYYCQQKHPRGPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo 5A3-M3 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 120) codificado por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 119.

>5A3-M3-VL-NT (SEQ ID NO: 119)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCAGGCGAGTCAGTCCATTAGTAGTTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTACGCTGCATCCTCGTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTAGTGGAAAGTGGATCT
GGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC
AGAAGCACCCCCGGGGGCCGAGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>5A3-M3-VL-AA (SEQ ID NO: 120)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCQASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLETGVPSRFSGSGS
GTDFTFTISSLPEDIATYYCQQKHPRGPRTFGQGTKVEIK

El anticuerpo 5A3-M5 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 10) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 9.

>5A3-M5-LC-NT (SEQ ID NO: 9)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCAGGCGAGTCAGGACATTAATAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTACGGTGCATCCAGGTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTAGTGGAAAGTGGATCT
GGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC
AGAAGCACCCCCGGTACCCGAGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>5A3-M5-LC-AA (SEQ ID NO: 10)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDINKYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASRLETGVPSRFSGSGS
GTDFTFTISSLQPEDATYYCQQKHPRYPRFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo 5A3-M5 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 122) codificado por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 121.

>5A3-M5-VL-NT (SEQ ID NO: 121)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCAGGCGAGTCAGGACATTAATAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTACGGTGCATCCAGGTTGGAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGAAGTGGATCT
GGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC

5 AGAAGCACCCCCGGTACCCGAGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA

>5A3-M5-VL-AA (SEQ ID NO: 122)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDINKYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASRLETGVPSRFSGSGS
GTDFTFTISSLQPEDATYYCQQKHPRYPRFTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ke8 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 12) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 11.

>Ke8-LC-NT (SEQ ID NO: 11)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTTACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGTTCCACAAGCGGCGGCCGAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
10 CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE8-LC-AA (SEQ ID NO: 12)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFHRRPQTFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke8 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 124) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 123.

>Ke8-VL-NT (SEQ ID NO: 123)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGTTCCACAAGCGGCGGCCGAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KE8-VL-AA (SEQ ID NO: 124)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFHKRRPQTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ke8H5 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 14) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 13.

5

>KE8H5-LC-NT (SEQ ID NO: 13)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGCGAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGTTCCATAAGCGTGCGCCGAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAAGTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE8H5-LC-AA (SEQ ID NO: 14)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIARYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFHKRAPQTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke8H5 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 126) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 125.

10

>KE8H5-VL-NT (SEQ ID NO: 125)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGCGAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGTTCCATAAGCGTGCGCCGAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KE8H5-VL-AA (SEQ ID NO: 126)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIARYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFHKRAPQTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ke8B2 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 16) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 15.

>KE8B2-LC-NT (SEQ ID NO: 15)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGGTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCGGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAAGCACCCGCGTGCCCCGCGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE8B2-LC-AA (SEQ ID NO: 16)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIGKYLWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQKHPRAPRTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQG

5 LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke8B2 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 128) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 127.

>KE8B2-VL-NT (SEQ ID NO: 127)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGGTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCGGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC

10 AGAAGCACCCGCGTGCCCCGCGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KE8B2-VL-AA (SEQ ID NO: 128)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIGKYLWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQKHPRAPRTFGQGTKEIK

El anticuerpo Ke8A2 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 18) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 17.

>KE8A2-LC-NT (SEQ ID NO: 17)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGATAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAAGCATCCCCGTGGGCCGAGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE8A2-LC-AA (SEQ ID NO: 18)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSIDRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQKHPRGPRTEFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke8A2 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 130) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 129.

>KE8A2-VL-NT (SEQ ID NO: 129)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGATAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAAGCATCCCCGTGGGCCGAGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KE8A2-VL-AA (SEQ ID NO: 130)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSIDRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQKHPRGPRTEFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ke8E8 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 20) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 19.

>KE8E8-LC-NT (SEQ ID NO: 19)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCAGGCGAGTCAGGACATTAATAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAAGCATCCCCGTGGCCCGCGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE8E8-LC-AA (SEQ ID NO: 20)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCQASQDINKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQKHPRGPRTEFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke8E8 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 132) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 131.

5

>KE8E8-VL-NT (SEQ ID NO: 131)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCAGGCGAGTCAGGACATTAATAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAAGCATCCCCGTGGCCCGCGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KE8E8-VL-AA (SEQ ID NO: 132)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCQASQDINKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQKHPRGPRTEFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ke8H3 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 22) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 21.

10

>KE8H3-LC-NT (SEQ ID NO: 21)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAAATAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAAGCATCCGCGTGGGCCGAGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE8H3-LC-AA (SEQ ID NO: 22)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSIINRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQKHPRGPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke8H3 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 134) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 133.

>KE8H3-VL-NT (SEQ ID NO: 133)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAAATAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAAGCATCCGCGTGGGCCGAGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KE8H3-VL-AA (SEQ ID NO: 134)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSIINRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQKHPRGPRTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ke8G6 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 24) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 23.

>KE8G6-LC-NT (SEQ ID NO: 23)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGGTAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCGCGTGCGCCGAAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE8G6-LC-AA (SEQ ID NO: 24)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIGRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPRAPKTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke8G6 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 136) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 135.

5

>KE8G6-VL-NT (SEQ ID NO: 135)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGGTAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCGCGTGCGCCGAAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAA

>KE8G6-VL-AA (SEQ ID NO: 136)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIGRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPRAPKTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ke8A3 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 26) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 25.

10

>KE8A3-LC-NT (SEQ ID NO: 25)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGTAAGTCAGAGCATTAGTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAGGCATCCCCGTGGGCCGAGCACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC

CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE8A3-LC-AA (SEQ ID NO: 26)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRVSQSISKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRHPRGPSTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke8A3 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 138) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 137.

>KE8A3-VL-NT (SEQ ID NO: 137)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGTAAGTCAGAGCATTAGTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAGGCATCCCCGTGGGCGGAGCACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA

>KE8A3-VL-AA (SEQ ID NO: 138)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRVSQSISKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRHPRGPSTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ke81A3 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 28) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 27.

>KE81A3-LC-NT (SEQ ID NO: 27)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCAGGCGAGTCAGGACATTAATAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAGGCATCCGCGTGCCCCGCGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAAACGTACGGTGGC
TGACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTG
TGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE81A3-LC-AA (SEQ ID NO: 28)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCQASQDINRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRHPRAPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke81A3 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 140) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 139.

>KE81A3-VL-NT (SEQ ID NO: 139)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCAGGCGAGTCAGGACATTAATAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAGGCATCCGCGTGCCCCGCGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KE81A3-VL-AA (SEQ ID NO: 140)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCQASQDINRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQRHPRAPRTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ke8A8 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 30) codificada por la

5

>KE8A8-LC-NT (SEQ ID NO: 29)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCGCGTGCGCCGAAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE8A8-LC-AA (SEQ ID NO: 30)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSISKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPRAPKTFQGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke8A8 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 142) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 141.

10

>KE8A8-VL-NT (SEQ ID NO: 141)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCGCGTGCGCCGAAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KE8A8-VL-AA (SEQ ID NO: 142)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSISKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPRAPKTFQGQTKVEIK

El anticuerpo Ke8C7 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 32) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 31.

>KE8C7-LC-NT (SEQ ID NO: 31)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCAGGCGAGTCAGGACATTAATAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGCGCCATCCGCGTGGCCCCGAGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE8C7-LC-AA (SEQ ID NO: 32)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDINRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQRHPRGPRTEFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQG

5 LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke8C7 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 144) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 143.

>KE8C7-VL-NT (SEQ ID NO: 143)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCAGGCGAGTCAGGACATTAATAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGCGCCATCCGCGTGGCCCCGAGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KE8C7-VL-AA (SEQ ID NO: 144)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDINRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS

10 GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQRHPRGPRTEFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ke8G2 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 34) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 33.

>KE8G2-LC-NT (SEQ ID NO: 33)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGGTAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCGGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAAGCATCCCCGTGCGCCGAGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE8G2-LC-AA (SEQ ID NO: 34)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSIGRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQKHPRAPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke8G2 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 146) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 145.

5

>KE8G2-VL-NT (SEQ ID NO: 145)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGGTAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCGGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAAGCATCCCCGTGCGCCGAGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KE8G2-VL-AA (SEQ ID NO: 146)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSIGRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQKHPRAPRTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ke81G9 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 36) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 35.

10

>KE81G9-LC-NT (SEQ ID NO: 35)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGATAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCGGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGCGGCATAAGCGTTCCCCGCAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE81G9-LC-AA (SEQ ID NO: 36)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSIDKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQRHKRSPQTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke81G9 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 148) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 147.

5

>KE81G9-VL-NT (SEQ ID NO: 147)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGATAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCGGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGCGGCATAAGCGTTCCCCGCAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KE81G9-VL-AA (SEQ ID NO: 148)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSIDKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQRHKRSPQTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ke8F2 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 38) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 37.

10

>KE8F2-LC-NT (SEQ ID NO: 37)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGATAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAAGCATCCGCGTGCGCCGCGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE8F2-LC-AA (SEQ ID NO: 38)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIDKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQKHPRAPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke8F2 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 150) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 149.

>KE8F2-VL-NT (SEQ ID NO: 149)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGATAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAAGCATCCGCGTGCGCCGCGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KE8F2-VL-AA (SEQ ID NO: 150)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIDKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQKHPRAPRTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ke8B7 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 40) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 39.

>KE8B7-LC-NT (SEQ ID NO: 39)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGGGAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCGCGTAGCCCGAAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE8B7-LC-AA (SEQ ID NO: 40)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSIGKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPSPKTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke8B7 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 152) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 151.

5

>KE8B7-VL-NT (SEQ ID NO: 151)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGGGAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCGCGTAGCCCGAAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KE8B7-VL-AA (SEQ ID NO: 152)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSIGKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPSPKTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ke8C4 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 42) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 41.

10

>KE8C4-LC-NT (SEQ ID NO: 41)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGTAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCGCGTGGGCCGAAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE8C4-LC-AA (SEQ ID NO: 42)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSSISRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPRGPKTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke8C4 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 154) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 153.

>KE8C4-VL-NT (SEQ ID NO: 153)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGTAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCGCGTGGGCCGAAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KE8C4-VL-AA (SEQ ID NO: 154)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSSISRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPRGPKTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ke8F1 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 44) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 43.

>KE8F1-LC-NT (SEQ ID NO: 43)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGCTTCTTATGTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCGGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGTTCCATAAGCGTCGGCCGAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE8F1-LC-AA (SEQ ID NO: 44)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSIASYVNWYQQKPGKAPKLLIYAASGLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFHKRRPQTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke8F1 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 156) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 155.

>KE8F1-VL-NT (SEQ ID NO: 155)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGCTTCTTATGTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCGGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGTTCCATAAGCGTCGGCCGAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KE8F1-VL-AA (SEQ ID NO: 156)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSIASYVNWYQQKPGKAPKLLIYAASGLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFHKRRPQTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ke8G11 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 46) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 45.

>KE8G11-LC-NT (SEQ ID NO: 45)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGGGAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCGCGTGGGCCGAAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC

CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE8G11-LC-AA (SEQ ID NO: 46)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSIGRYLNWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQMHPRGPKTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke8G11 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 158) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 157.

>KE8G11-VL-NT (SEQ ID NO: 157)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGGGAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCGCGTGGGCCGAAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KE8G11-VL-AA (SEQ ID NO: 158)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSIGRYLNWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQMHPRGPKTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ke8H6 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 48) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 47.

>KE8H6-LC-NT (SEQ ID NO: 47)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAAGTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATAATGCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAGGCATCCGCGTGGGCCGCGCACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAAACGTACGGTGGC
TGACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE8H6-LC-AA (SEQ ID NO: 48)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSIGRYLNWYQKPGKAPKLLIYNASTLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRHPRGPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke8H6 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 160) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 159.

>KE8H6-VL-NT (SEQ ID NO: 159)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATAATGCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAGGCATCCGCGTGGGCCGCGCACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KE8H6-VL-AA (SEQ ID NO: 160)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSISKYLNWYQQKPGKAPKLLIYNASTLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQRHPRGPRTEFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ke84G9 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 50) codificada por la

5

>KE84G9-LC-NT (SEQ ID NO: 49)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAAGCATCCGCGTAGCCCGCGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE84G9-LC-AA (SEQ ID NO: 50)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSISKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQKHPRSPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke84G9 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 162) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 161.

10

>KE84G9-VL-NT (SEQ ID NO: 161)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAAGCATCCGCGTAGCCCGCGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KE84G9-VL-AA (SEQ ID NO: 162)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSISKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQKHPRSPRTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ke8A4 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 52) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 51.

>KE8A4-LC-NT (SEQ ID NO: 51)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGCTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGTTCCATAAGCGTAGCCCGCAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE8A4-LC-AA (SEQ ID NO: 52)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSIKYLWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFHKRSPQTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYKHKVYACEVTHQG

5 LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke8A4 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 164) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 163.

>KE8A4-VL-NT (SEQ ID NO: 163)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGCTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGTTCCATAAGCGTAGCCCGCAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KE8A4-VL-AA (SEQ ID NO: 164)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSIKYLWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS

10 GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFHKRSPQTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ke86G9 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 54) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 53.

>KE86G9-LC-NT (SEQ ID NO: 53)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATAATGCATCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAGGCATCCGCGTGGGCCGACCACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KE86G9-LC-AA (SEQ ID NO: 54)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISKYLNWYQQKPGKAPKLLIYNASNLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQRHPRGPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ke86G9 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 166) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 165.

>KE86G9-VL-NT (SEQ ID NO: 165)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATAATGCATCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGAGGCATCCGCGTGGGCCGACCACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KE86G9-VL-AA (SEQ ID NO: 166)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISKYLNWYQQKPGKAPKLLIYNASNLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQRHPRGPTTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ka3 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 56) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 55.

>KA3-LC-NT (SEQ ID NO: 55)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCACCCGCGCGCCCCGAAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KA3-LC-AA (SEQ ID NO: 56)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPRAPKTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ka3 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 168) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 167.

5

>KA3-VL-NT (SEQ ID NO: 167)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCACCCGCGCGCCCCGAAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KA3-VL-AA (SEQ ID NO: 168)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPRAPKTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ka3A2 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 58) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 57.

10

>KA3A2-LC-NT (SEQ ID NO: 57)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCTCGCTCGCCGAAAACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KA3A2-LC-AA (SEQ ID NO: 58)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSISKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHRSPKTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ka3A2 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 170) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 169.

>KA3A2-VL-NT (SEQ ID NO: 169)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCTCGCTCGCCGAAAACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KA3A2-VL-AA (SEQ ID NO: 170)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSISKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHRSPKTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ka3H3 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 60) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 59.

>KA3H3-LC-NT (SEQ ID NO: 59)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCAGGCGAGTCAGGACATTGCTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCGCTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCTCGCTCGCCGAAAACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KA3H3-LC-AA (SEQ ID NO: 60)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCQASQDIKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASALQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPKPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ka3H3 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 172) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 171.

>KA3H3-VL-NT (SEQ ID NO: 171)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCAGGCGAGTCAGGACATTGCTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCGCTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCTCGCTCGCCGAAAACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KA3H3-VL-AA (SEQ ID NO: 172)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCQASQDIKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASALQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPKPTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ka3A3 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 62) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 61.

>KA3A3-LC-NT (SEQ ID NO: 61)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGCTAGTTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCGGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCTCGCGCGCCGAAAACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KA3A3-LC-AA (SEQ ID NO: 62)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSIASYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPRAPKTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ka3A3 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 174) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 173.

>KA3A3-VL-NT (SEQ ID NO: 173)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGCTAGTTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCGGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCTCGCGCGCCGAAAACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KA3A3-VL-AA (SEQ ID NO: 174)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSIASYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPRAPKTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ka3H8 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 64) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 63.

>KA3H8-LC-NT (SEQ ID NO: 63)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGCGAGTTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCGGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCTCGCTCGCCGAAAACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KA3H8-LC-AA (SEQ ID NO: 64)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIASYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPSPKTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ka3H8 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 176) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 175.

5

>KA3H8-VL-NT (SEQ ID NO: 175)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGCGAGTTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCGGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCTCGCTCGCCGAAAACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KA3H8-VL-AA (SEQ ID NO: 176)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIASYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPSPKTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ka3B2 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 66) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 65.

10

>KA3B2-LC-NT (SEQ ID NO: 65)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAACATTGGTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATAGTGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCTCGCGCGCCGAAAACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC

CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KA3B2-LC-AA (SEQ ID NO: 66)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQNIGKYLWYQQKPGKAPKLLIYSASRLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQMHPRAPKTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

5 El anticuerpo Ka3B2 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 178) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 177.

>KA3B2-VL-NT (SEQ ID NO: 177)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAACATTGGTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATAGTGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCTCGCGCGCCGAAAACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA

>KA3B2-VL-AA (SEQ ID NO: 178)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQNIGKYLWYQQKPGKAPKLLIYSASRLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQMHPRAPKTFGQGTKVEIK

10 El anticuerpo Ka3C5 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 68) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 67.

>KA3C5-LC-NT (SEQ ID NO: 67)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGTAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATTCTGCATCCTCTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCTCGCGCCCCGAAAACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KA3C5-LC-AA (SEQ ID NO: 68)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIISRYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQMHPRAPKTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

15 El anticuerpo Ka3C5 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 180) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 179.

>KA3C5-VL-NT (SEQ ID NO: 179)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGTAGGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATTCTGCATCCTCTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCTCGCGCCCCGAAAACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA

>KA3C5-VL-AA (SEQ ID NO: 180)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSSISRYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASSLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPRAPKTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ka3G2 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 70) codificada por la

5

>KA3G2-LC-NT (SEQ ID NO: 69)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGATAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCTCGCGGGCCGAAAACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KA3G2-LC-AA (SEQ ID NO: 70)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSSIDKYLWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPRGPKTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNRFYPREAKVQWQVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ka3G2 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 182) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 181.

10

>KA3G2-VL-NT (SEQ ID NO: 181)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGATAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCTCGCGGGCCGAAAACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA

>KA3G2-VL-AA (SEQ ID NO: 182)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSSIDKYLWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPRGPKTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Ka3D3 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 72) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 71.

>KA3D3-LC-NT (SEQ ID NO: 71)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGGTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCTCGCGCGCCGAAAACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC
TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG
TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC
CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>KA3D3-LC-AA (SEQ ID NO: 72)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIGKYLWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPRAPKTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQG

5 LSSPVTKSFNRGEC

El anticuerpo Ka3D3 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 184) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 183.

>KA3D3-VL-NT (SEQ ID NO: 183)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT
GCCGGGCAAGTCAGAGCATTGGTAAGTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA
GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGATGCATCCTCGCGCGCCGAAAACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>KA3D3-VL-AA (SEQ ID NO: 184)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIGKYLWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGS

10 GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMHPRAPKTFGQGTKVEIK

El anticuerpo Kc4 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 74) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 73.

>KC4-LC-NT (SEQ ID NO: 73)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAACTCATGATTTATGAGGTCAGTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCCGCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGG
TCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAG
GCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTTGGAAAGCAGATA
GCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGC
CAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACG
CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTTCATAA

>KC4-LC-AA (SEQ ID NO: 74)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGVSNRFSGS
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVFEGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK
ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT
HEGSTVEKTVAPTECS

El anticuerpo Kc4 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 186) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 185.

>KC4-VL-NT (SEQ ID NO: 185)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAACTCATGATTTATGAGGTCAGTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCCGCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA

>KC4-VL-AA (SEQ ID NO: 186)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGVSNRFSGS
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVFEGGGTKLTVL

El anticuerpo Kc4G11 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 76) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 75.

>Kc4G11-LC-NT (SEQ ID NO: 75)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTGGAACCAGCAGTGACGTTGGGAAGGCCAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAACTCATGATTTATAAGGATAGTGATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCGCCCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGG
TCAGCCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAG
GCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTTGGAAAGCAGATA
GCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGC
CAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACG
CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTTCATAA

>Kc4G11-LC-AA (SEQ ID NO: 76)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGKANYVSWYQQHPGKAPKLMYKDSRPSGVSNRFGSGS
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVFVGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK
ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT
HEGSTVEKTVAPTECS

El anticuerpo Kc4G11 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 188) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 187.

>Kc4G11-VL-NT (SEQ ID NO: 187)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTGGAACCAGCAGTGACGTTGGGAAGGCCAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAACTCATGATTTATAAGGATAGTGATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCGCCCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA

>Kc4G11-VL-AA (SEQ ID NO: 188)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGKANYVSWYQQHPGKAPKLMYKDSRPSGVSNRFGSGS
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVFVGGGTKLTVL

El anticuerpo Kc4C11 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 78) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 77.

>Kc4C11-LC-NT (SEQ ID NO: 77)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTGGAACCAGCAGTGACGTTAGGGGGAATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAACTCATGATTTATGAGAATAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCGCCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGG
TCAGCCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAG
GCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTTGGAAAGCAGATA
GCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGC
CAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACG
CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTTCATAA

>Kc4C11-LC-AA (SEQ ID NO: 78)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVRGNVSWYQQHPGKAPKLMYENSKRPSGVSNRFGSG
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVFEGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK
ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT
HEGSTVEKTVAPTECS

El anticuerpo Kc4C11 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 190) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 189.

>Kc4C11-VL-NT (SEQ ID NO: 189)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTGGAACCAGCAGTGACGTTAGGGGGAATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAACTCATGATTTATGAGAATAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCGCCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA

>Kc4C11-VL-AA (SEQ ID NO: 190)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVRGNVSWYQQHPGKAPKLMYENSKRPSGVSNRFGSG
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVFEGGGTKLTVL

El anticuerpo Kc4A1 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 80) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 79.

>KC4A1-LC-NT (SEQ ID NO: 79)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTGGAACCAGCAGTGACGTTAGTGCGAGGAAGTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAACTCATGATTTATGAGAGTAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCCGCCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGG
TCAGCCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAG
GCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTTGGAAAGCAGATA
GCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGC
CAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACG
CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTTCATAA

>KC4A1-LC-AA (SEQ ID NO: 80)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDV SAR NYVSWYQQHPGKAPKLM IYESSKRPSGVSNRFSGS
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK
ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSN NKYAASSYLSTLPEQWKSHRSYSCQVT
HEGSTVEKTVAPTECS

El anticuerpo Kc4A1 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 192) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 191.

5

>KC4A1-VL-NT (SEQ ID NO: 191)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTGGAACCAGCAGTGACGTTAGTGCGAGGAAGTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAACTCATGATTTATGAGAGTAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCCGCCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA

>KC4A1-VL-AA (SEQ ID NO: 192)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDV SAR NYVSWYQQHPGKAPKLM IYESSKRPSGVSNRFSGS
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVF GGGTKLTVL

El anticuerpo Kc4A4 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 82) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 81.

10

>KC4A4-LC-NT (SEQ ID NO: 81)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTAGAACCAGCAGTGACGTTAATAATACTAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAAACTCATGATTTATAAGACTAGTGGTCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCGCCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGG
TCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAG
GCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTTGGAAAGCAGATA
GCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGC
CAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACG
CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTTCATAA

>KC4A4-LC-AA (SEQ ID NO: 82)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTRTSSDVNNTNYVSWYQQHPGKAPKLMYKTSGRPSGVSNRFGSG
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK
ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT
HEGSTVEKTVAPTECS

El anticuerpo Kc4A4 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 194) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 193.

>KC4A4-VL-NT (SEQ ID NO: 193)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTAGAACCAGCAGTGACGTTAATAATACTAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAAACTCATGATTTATAAGACTAGTGGTCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCGCCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA

>KC4A4-VL-AA (SEQ ID NO: 194)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTRTSSDVNNTNYVSWYQQHPGKAPKLMYKTSGRPSGVSNRFGSG
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVFGGGTKLTVL

El anticuerpo Kc4E10 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 84) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 83.

>KC4E10-LC-NT (SEQ ID NO: 83)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTGGAACCAGCAGTGACGTTAATTCTGCTAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAACTCATGATTTATAAGAGTAGTAGTCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCGCCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGG
TCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAG
GCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTTGGAAAGCAGATA
GCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGC
CAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACG
CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTTCATAA

>KC4E10-LC-AA (SEQ ID NO: 84)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVNSANYVSWYQQHPGKAPKLMYKSSSRPSGVSNRFGSG
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK
ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT
HEGSTVEKTVAPTECS

El anticuerpo Kc4E10 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 196) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 195.

>KC4E10-VL-NT (SEQ ID NO: 195)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTGGAACCAGCAGTGACGTTAATTCTGCTAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAACTCATGATTTATAAGAGTAGTAGTCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCGCCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA

>KC4E10-VL-AA (SEQ ID NO: 196)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVNSANYVSWYQQHPGKAPKLMYKSSSRPSGVSNRFGSG
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVFGGGTKLTVL

El anticuerpo Kc4G9 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 86) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 85.

>KC4G9-LC-NT (SEQ ID NO: 85)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTGGAACCAGCAGTGACGTTGAGAGGAAGAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAACTCATGATTTATAAGAATAGTACTCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCGCCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGG
TCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAG
GCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTTGGAAAGCAGATA
GCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGC

CAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACG
CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTTCATAA
>KC4G9-LC-AA (SEQ ID NO: 86)
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVERKNYVSWYQQHPGKAPKLMYKNSTRPSGVSNRFSGS
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK
ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT
HEGSTVEKTVAPTECS

5 El anticuerpo Kc4G9 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 198) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEC ID NO: 197.

>KC4G9-VL-NT (SEQ ID NO: 197)
CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTGGAACCAGCAGTGACGTTGAGAGGAAGAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAACTCATGATTTATAAGAATAGTACTCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCCGCCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
>KC4G9-VL-AA (SEQ ID NO: 198)
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVERKNYVSWYQQHPGKAPKLMYKNSTRPSGVSNRFSGS
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVFGGGTKLTVL

10 El anticuerpo Kc4C3 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 88) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 87.

>KC4C3-LC-NT (SEQ ID NO: 87)
CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTGGAACCAGCAGTGACGTTAGGGCGGCTAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAACTCATGATTTATAAGAATAGTACTCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCCGCCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGG
TCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAG
GCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTTGGAAAGCAGATA
GCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGC
CAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACG
CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTTCATAA
>KC4C3-LC-AA (SEQ ID NO: 88)
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVRAANYVSWYQQHPGKAPKLMYKNSTRPSGVSNRFSGS
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK
ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT
HEGSTVEKTVAPTECS

15 El anticuerpo Kc4C3 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 200) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 199.

>KC4C3-VL-NT (SEQ ID NO: 199)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTGGAACCAGCAGTGACGTTAGGGCGGCTAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAACTCATGATTTATAAGAATAGTACTCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCCGCCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA

>KC4C3-VL-AA (SEQ ID NO: 200)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVRAANYVSWYQQHPGKAPKLMYKNSTRPSGVSNRFSGS
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVFVGGGTKLTVL

El anticuerpo Kc4F4 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 90) codificada por la

5

>KC4F4-LC-NT (SEQ ID NO: 89)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTGGAACCAGCAGTGACGTTAGGAGGGCTAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAACTCATGATTTATCAGGATAGTAGTTCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCCGCCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGG
TCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAG
GCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTTGAAAGCAGATA
GCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCCTCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGC
CAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCAGC
CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTTCATAA

>KC4F4-LC-AA (SEQ ID NO: 90)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVRRANYVSWYQQHPGKAPKLMYQDSSRPSGVSNRFSGS
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVFVGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK
ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNKNYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT
HEGSTVEKTVAPTECS

El anticuerpo Kc4F4 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 202) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 201.

10

>KC4F4-VL-NT (SEQ ID NO: 201)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTGGAACCAGCAGTGACGTTAGGAGGGCTAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAACTCATGATTTATCAGGATAGTAGTTCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCCGCCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA

>KC4F4-VL-AA (SEQ ID NO: 202)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVRRANYVSWYQQHPGKAPKLMYQDSSRPSGVSNRFSGS
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVFVGGGTKLTVL

El anticuerpo Kc4B1 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 92) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 91.

>KC4B1-LC-NT (SEQ ID NO: 91)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTGGAACCAGCAGTGACGTTAGGGCTAATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAACTCATGATTTATGAGAGTAGTGCGCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCGCGCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGG
TCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAG
GCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTTGAAAGCAGATA
GCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGC
CAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCAG
CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTTCATAA

>KC4B1-LC-AA (SEQ ID NO: 92)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVRANNYVSWYQQHPGKAPKLMIYESSARPSGVSNRFGS
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVFVGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK
ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT

5 HEGSTVEKTVAPECS

El anticuerpo Kc4B1 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 204) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 203.

>KC4B1-VL-NT (SEQ ID NO: 203)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTGGAACCAGCAGTGACGTTAGGGCTAATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAACTCATGATTTATGAGAGTAGTGCGCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCGCGCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA

>KC4B1-VL-AA (SEQ ID NO: 204)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVRANNYVSWYQQHPGKAPKLMIYESSARPSGVSNRFGS

10 KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVFVGGGTKLTVL

El anticuerpo Kc4E2 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 94) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 93.

>KC4E2-LC-NT (SEQ ID NO: 93)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTGGAACCAGCAGTGACGTTTATTATAATAAGTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAACTCATGATTTATGAGAGTAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCCGCCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGG
TCAGCCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCCCTCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAG
GCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTTGGAAAGCAGATA
GCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGC
CAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACG
CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTTCATAA

>KC4E2-LC-AA (SEQ ID NO: 94)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVYYNKYVSWYQQHPGKAPKLMYESSKRPSGVSNRFGSGS
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVFEGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK
ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT
HEGSTVEKTVAPTECS

El anticuerpo Kc4E2 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 206) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 205.

5

>KC4E2-VL-NT (SEQ ID NO: 205)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA
CTGGAACCAGCAGTGACGTTTATTATAATAAGTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGC
CCCCAACTCATGATTTATGAGAGTAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCC
AAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACT
GCAGCTCATATGATTGGTGGTTCCGCCCCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA

>KC4E2-VL-AA (SEQ ID NO: 206)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVYYNKYVSWYQQHPGKAPKLMYESSKRPSGVSNRFGSGS
KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDWWFRPKVFEGGGTKLTVL

Anticuerpos anti-CD19

El anticuerpo C2 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 96) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 95.

10

>C2-LC-NT (SEQ ID NO: 95)

AATTTTATGCTGACTCAGCCCCACTCTGTGTGCGAGTCTCCGGGGAAGACGGTAACCATCTCCTGCA
 CCCGCAGCAGTGGCTCTATCGAAGATAAGTATGTGCAGTGGTACCAGCAGCGCCCGGGCAGTTCCCC
 CACCATTGTGATCTATTATGATAACGAAAGACCCTCTGGGGTCCCTGATCGGTTCTCTGGCTCCATC
 GACAGCTCCTCCAACCTCTGCCTCCCTCACCATCTCTGGACTGAAGACTGAGGACGAGGCTGACTACT
 ACTGTCAGACCTACGACCAGAGCCTGTATGGTTGGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCT
 AGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAAC
 AAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGAAGTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTTGGAAAGCAG
 ATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGC
 GGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTC
 ACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTCTATAA

>C2-LC-AA (SEQ ID NO: 96)

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIEDKYVQWYQQRPGSSPTIVIYYDNERPSGVPDRFSGSI
 DSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQTYDQSLYGWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN
 KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTFSKQSNKYAASSYLSTPEQWKSHRSYSCQV
 THEGSTVEKTVAPTECS

El anticuerpo C2 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 208) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 207.

5

>C2-VL-NT (SEQ ID NO: 207)

AATTTTATGCTGACTCAGCCCCACTCTGTGTGCGAGTCTCCGGGGAAGACGGTAACCATCTCCTGCA
 CCCGCAGCAGTGGCTCTATCGAAGATAAGTATGTGCAGTGGTACCAGCAGCGCCCGGGCAGTTCCCC
 CACCATTGTGATCTATTATGATAACGAAAGACCCTCTGGGGTCCCTGATCGGTTCTCTGGCTCCATC
 GACAGCTCCTCCAACCTCTGCCTCCCTCACCATCTCTGGACTGAAGACTGAGGACGAGGCTGACTACT
 ACTGTCAGACCTACGACCAGAGCCTGTATGGTTGGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCT
 A

>C2-VL-AA (SEQ ID NO: 208)

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIEDKYVQWYQQRPGSSPTIVIYYDNERPSGVPDRFSGSI
 DSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQTYDQSLYGWVFGGGTKLTVL

El anticuerpo A6 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 98) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 97.

10

>A6-LC-NT (SEQ ID NO: 97)

AATTTTATGCTGACTCAGCCCCACTCTGTGTCGGAGTCTCCGGGGAAGACGGTAACCATCTCCTGCA
 CCCGCAGCAGTGGCTCTATCGGTGATAAGTATGTGCAGTGGTACCAGCAGCGCCCGGGCAGTTCCCC
 CACCATTGTGATCTATTATGATAACGAAAGACCCTCTGGGGTCCCTGATCGGTTCTCTGGCTCCATC
 GACAGCTCCTCCAACCTCTGCCTCCCTCACCATCTCTGGACTGAAGACTGAGGACGAGGCTGACTACT
 ACTGTCAGACGTACGACGAGAGCCTGTATGGTTGGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCT
 AGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAAC
 AAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGAAGTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTTGGAAAGCAG
 ATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGC
 GGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTC
 ACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTCTATAA

>A6-LC-AA (SEQ ID NO: 98)

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIGDKYVQWYQQRPGSSPTIVIYYDNERPSGVPDRFSGSI
 DSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQTYDESPLYGWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN
 KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQV
 THEGSTVEKTVAPTECS

El anticuerpo A6 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 210) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 209.

>A6-VL-NT (SEQ ID NO: 209)

AATTTTATGCTGACTCAGCCCCACTCTGTGTCGGAGTCTCCGGGGAAGACGGTAACCATCTCCTGCA
 CCCGCAGCAGTGGCTCTATCGGTGATAAGTATGTGCAGTGGTACCAGCAGCGCCCGGGCAGTTCCCC
 CACCATTGTGATCTATTATGATAACGAAAGACCCTCTGGGGTCCCTGATCGGTTCTCTGGCTCCATC
 GACAGCTCCTCCAACCTCTGCCTCCCTCACCATCTCTGGACTGAAGACTGAGGACGAGGCTGACTACT
 ACTGTCAGACGTACGACGAGAGCCTGTATGGTTGGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCT
 A

>A6-VL-AA (SEQ ID NO: 210)

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIGDKYVQWYQQRPGSSPTIVIYYDNERPSGVPDRFSGSI
 DSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQTYDESPLYGWVFGGGTKLTVL

El anticuerpo C6 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 100) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 99.

>C6-LC-NT (SEQ ID NO: 99)

AATTTTATGCTGACTCAGCCCCACTCTGTGTCGGAGTCTCCGGGGAAGACGGTAACCATCTCCTGCA
 CCCGCAGCAGTGGCTCTATCAATGATAAGTATGTGCAGTGGTACCAGCAGCGCCCGGGCAGTTCCCC
 CACCATTGTGATCTATTTTGATAACGAAAGACCCTCTGGGGTCCCTGATCGGTTCTCTGGCTCCATC
 GACAGCTCCTCCAACTCTGCCTCCCTCACCATCTCTGGACTGAAGACTGAGGACGAGGCTGACTACT
 ACTGTCAGACCTACGACACCAGCCTGTATGGTTGGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCT
 AGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAAC
 AAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGAAGTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTTGGAAGCAG
 ATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGC
 GGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTC
 ACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTCTATAA

>C6-LC-AA (SEQ ID NO: 100)

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSINDKYVQWYQQRPGSSPTIVIYFDNERPSGVPDRFSGSI
 DSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQTYDTSLYGWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN
 KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQV
 THEGSTVEKTVAPTECS

El anticuerpo C6 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 212) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 211.

5

>C6-VL-NT (SEQ ID NO: 211)

AATTTTATGCTGACTCAGCCCCACTCTGTGTCGGAGTCTCCGGGGAAGACGGTAACCATCTCCTGCA
 CCCGCAGCAGTGGCTCTATCAATGATAAGTATGTGCAGTGGTACCAGCAGCGCCCGGGCAGTTCCCC
 CACCATTGTGATCTATTTTGATAACGAAAGACCCTCTGGGGTCCCTGATCGGTTCTCTGGCTCCATC
 GACAGCTCCTCCAACTCTGCCTCCCTCACCATCTCTGGACTGAAGACTGAGGACGAGGCTGACTACT
 ACTGTCAGACCTACGACACCAGCCTGTATGGTTGGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCT
 A

>C6-VL-AA (SEQ ID NO: 212)

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSINDKYVQWYQQRPGSSPTIVIYFDNERPSGVPDRFSGSI
 DSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQTYDTSLYGWVFGGGTKLTVL

El anticuerpo C9 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 102) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 101.

10

>C9-LC-NT (SEQ ID NO: 101)

AATTTTATGCTGACTCAGCCCCACTCTGTGTCGGAGTCTCCGGGGAAGACGGTAACCATCTCCTGCA
 CCCGCAGCAGTGGCTCTATCGCTGATAAGTATGTGCAGTGGTACCAGCAGCGCCCGGGCAGTTCCCC
 CACCATTGTGATCTATTATGATAACGAAAGACCCTCTGGGGTCCCTGATCGGTTCTCTGGCTCCATC
 GACAGCTCCTCCAACTCTGCCTCCCTCACCATCTCTGGACTGAAGACTGAGGACGAGGCTGACTACT
 ACTGTCAGACCTACGACGAGAGCCTGTATGGTTGGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCT
 AGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAAC
 AAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGAAGTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTTGGAAGCAG

ATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGC
GGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTC
ACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTTCATAA

>C9-LC-AA (SEQ ID NO: 102)

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIADKYVQWYQQRPGSSPTIVIYYDNERPSGVPDRFSGSI
DSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQTYDESPLYGWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN
KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQV
THEGSTVEKTVAPTECS

El anticuerpo C9 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 214) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 213.

>C9-VL-NT (SEQ ID NO: 213)

AATTTTATGCTGACTCAGCCCCACTCTGTGTGCGGAGTCTCCGGGGAAGACGGTAACCATCTCCTGCA
CCCGCAGCAGTGGCTCTATCGCTGATAAGTATGTGCAGTGGTACCAGCAGCGCCCCGGGCAGTTCCCC
CACCATTGTGATCTATTATGATAACGAAAGACCCTCTGGGGTCCCTGATCGGTTCTCTGGCTCCATC
GACAGCTCCTCCAACTCTGCCTCCCTCACCATCTCTGGACTGAAGACTGAGGACGAGGCTGACTACT
ACTGTCAGACCTACGACGAGAGCCTGTATGGTTGGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCT
A

>C9-VL-AA (SEQ ID NO: 214)

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIADKYVQWYQQRPGSSPTIVIYYDNERPSGVPDRFSGSI
DSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQTYDESPLYGWVFGGGTKLTVL

El anticuerpo B11 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 104) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 103.

>B11-LC-NT (SEQ ID NO: 103)

AATTTTATGCTGACTCAGCCCCACTCTGTGTGCGGAGTCTCCGGGGAAGACGGTAACCATCTCCTGCA
CCCGCAGCAGTGGCTCTATCGAAGATAAGTATGTGCAGTGGTACCAGCAGCGCCCCGGGCAGTTCCCC
CACCATTGTGATCTATTATGATAACGAAAGACCCTCTGGGGTCCCTGATCGGTTCTCTGGCTCCATC
GACAGCTCCTCCAACTCTGCCTCCCTCACCATCTCTGGACTGAAGACTGAGGACGAGGCTGACTACT
ACTGTCAGACCTACGACAACAGCCTGTATGGTTGGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCT
AGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAAC
AAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGAAGTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTTGAAAGCAG
ATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGC
GGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTC
ACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTTCATAA

>B11-LC-AA (SEQ ID NO: 104)

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIADKYVQWYQQRPGSSPTIVIYYDNERPSGVPDRFSGSI
DSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQTYDNSLYGWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN
KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQV
THEGSTVEKTVAPTECS

El anticuerpo B11 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 216) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 215.

>B11-VL-NT (SEQ ID NO: 215)

AATTTTATGCTGACTCAGCCCCACTCTGTGTCGGAGTCTCCGGGGAAGACGGTAACCATCTCCTGCA
CCCGCAGCAGTGGCTCTATCGAAGATAAGTATGTGCAGTGGTACCAGCAGCGCCCGGGCAGTTCCCC
CACCATTGTGATCTATTATGATAACGAAAGACCCTCTGGGGTCCCTGATCGGTTCTCTGGCTCCATC
GACAGCTCCTCCAACTCTGCCTCCCTCACCATCTCTGGACTGAAGACTGAGGACGAGGCTGACTACT
ACTGTCAGACCTACGACAACAGCCTGTATGGTTGGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCT
A

>B11-VL-AA (SEQ ID NO: 216)

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIEDKYVQWYQQRPGSSPTTIVIIYDNERPSGVPDRFSGSI

5 DSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQTYDNSLYGWVFGGGTKLTVL

El anticuerpo D11 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 106) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 105.

>D11-LC-NT (SEQ ID NO: 105)

AATTTTATGCTGACTCAGCCCCACTCTGTGTCGGAGTCTCCGGGGAAGACGGTAACCATCTCCTGCA
CCCGCAGCAGTGGCAGCATCGATGATAAGTTTGTGCAGTGGTACCAGCAGCGCCCGGGCAGTTCCCC
CACCAGTGTGATCTATTATGATAACATTAGACCCTCTGGGGTCCCTGATCGGTTCTCTGGCTCCATC
GACAGCTCCTCCAACTCTGCCTCCCTCACCATCTCTGGACTGAAGACTGAGGACGAGGCTGACTACT
ACTGTCAGTCCTATGACGCGAGCCTGTATGGTTGGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCT
AGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAAC
AAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGAAGTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTTGAAAGCAG
ATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGC
GGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTC
ACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGAATGTTTCATAA

>D11-LC-AA (SEQ ID NO: 106)

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIDDKFVQWYQQRPGSSPTTIVIIYDNIIRPSGVPDRFSGSI
DSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDASLYGWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN
KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQV

10 THEGSTVEKTVAPTECS

El anticuerpo D11 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 218) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 217.

>D11-VL-NT (SEQ ID NO: 217)

AATTTTATGCTGACTCAGCCCCACTCTGTGTGCGGAGTCTCCGGGGAAGACGGTAACCATCTCCTGCA
 CCCGCAGCAGTGGCAGCATCGATGATAAGTTTGTGCAGTGGTACCAGCAGCGCCCCGGGCAGTTCCCC
 CACCACTGTGATCTATTATGATAACATTAGACCCTCTGGGGTCCCTGATCGGTTCTCTGGCTCCATC
 GACAGCTCCTCCAACTCTGCCTCCCTCACCATCTCTGGACTGAAGACTGAGGACGAGGCTGACTACT
 ACTGTCAGTCCTATGACGCGAGCCTGTATGGTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCT
 A

>D11-VL-AA (SEQ ID NO: 218)

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIDDKFVQWYQQRPGSSPTTVIYYDNIRPSGVPDRFSGSI
 DSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDASLYGWVFGGGTKLTVL

- 5 El anticuerpo B7 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1 e incluye una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 108) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 107.

>B7-LC-NT (SEQ ID NO: 107)

AATTTTATGCTGACTCAGCCCCACTCTGTGTGCGGAGTCTCCGGGGAAGACGGTAACCATCTCCTGCA
 CCCGCAGCAGTGGCTCTATCGCGGATAAGTATGTGCAGTGGTACCAGCAGCGCCCCGGGCAGTTCCCC
 CACCACTGTGATCTATGAGGATAACCAAAGACCCTCTGGGGTCCCTGATCGGTTCTCTGGCTCCATC
 GACAGCTCCTCCAACTCTGCCTCCCTCACCATCTCTGGACTGAAGACTGAGGACGAGGCTGACTACT
 ACTGTCAGTCCTATGACAGCAGCCTGTATGGTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCT
 AGGTGAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAAC
 AAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTTGGAAGCAG
 ATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGC
 GGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTC
 ACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTTCATAA

>B7-LC-AA (SEQ ID NO: 108)

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIDDKYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNQRPSPGVPDRFSGSI
 DSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSLYGWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN
 KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQV
 THEGSTVEKTVAPTECS

- 10 El anticuerpo B7 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 113 e incluye un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 220) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 219.

>B7-VL-NT (SEQ ID NO: 219)

AATTTTATGCTGACTCAGCCCCACTCTGTGTGCGGAGTCTCCGGGGAAGACGGTAACCATCTCCTGCA
 CCCGCAGCAGTGGCTCTATCGCGGATAAGTATGTGCAGTGGTACCAGCAGCGCCCCGGGCAGTTCCCC
 CACCACTGTGATCTATGAGGATAACCAAAGACCCTCTGGGGTCCCTGATCGGTTCTCTGGCTCCATC
 GACAGCTCCTCCAACTCTGCCTCCCTCACCATCTCTGGACTGAAGACTGAGGACGAGGCTGACTACT
 ACTGTCAGTCCTATGACAGCAGCCTGTATGGTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCT
 A

>B7-VL-AA (SEQ ID NO: 220)

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIADKYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNQRPSPVPDRFSGSI
DSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSLYGWVFGGGTKLTVL

Cadenas livianas ficticias

La cadena liviana ficticia 1 (SEQ ID NO: 110) está codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 109.

>FICTICIO-LC1-NT (SEQ ID NO: 109)

CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCT
CTGGAAGCAGCTCCAATATTGAGACTGGTTCTGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCC
CAAACCTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAG
TCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCG
GAACATGGGATGACAGCCTGCCTGGATGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCA
GCCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCC
ACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTTGAAAGCAGATAGCA
GCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAG
CAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCAT
GAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTTCATAA

>FICTICIO-LC1-AA (SEQ ID NO: 110)

QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIETGSVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSK
SGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDDSLPGWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKA
TLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTH
EGSTVEKTVAPTECS

5

El dominio liviano variable ficticio 1 (SEQ ID NO: 222) está codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 221.

>FICTICIO-VL1-NT (SEQ ID NO: 221)

CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCT
CTGGAAGCAGCTCCAATATTGAGACTGGTTCTGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCC
CAAACCTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAG
TCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCG
GAACATGGGATGACAGCCTGCCTGGATGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA

>FICTICIO-VL1-AA (SEQ ID NO: 222)

QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIETGSVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSK
SGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDDSLPGWVFGGGTKLTVL

10 La cadena liviana ficticia 2 (SEQ ID NO: 112) está codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 111.

>FICTICIO-LC2-NT (SEQ ID NO: 111)

GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCT
GCAGGGCCAGTCAGACGGTTAAGAATAATTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAG
GCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCT
GGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGC
AGTATAACAACCTGGTTGCCCATCAACCCCTATACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACG
TACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCC
TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT
CAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

>FICTICIO-LC2-AA (SEQ ID NO: 112)

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQTVKNNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS
GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWLPINPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA
SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVT
HQGLSSPVTKSFNRGEC

El dominio liviano variable ficticio 2 (SEQ ID NO: 224) está codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 223.

>FICTICIO-VL2-NT (SEQ ID NO: 223)

GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCT
GCAGGGCCAGTCAGACGGTTAAGAATAATTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAG
GCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCT
GGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGC
AGTATAACAACCTGGTTGCCCATCAACCCCTATACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

>FICTICIO-VL2-AA (SEQ ID NO: 224)

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQTVKNNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS
GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWLPINPYTFGQGTKVEIK

5 Anticuerpos monovalentes

En algunas realizaciones, el anticuerpo monovalente 5A3 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1, una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 4) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 3 y una cadena liviana ficticia lambda 1 (SEQ ID NO: 110) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 109. En algunas realizaciones, el anticuerpo monovalente 5A3 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 113, un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 116) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 115 y un dominio liviano variable lambda ficticio 1 (SEQ ID NO: 222) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 221.

5 116) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 115 y un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 218) codificado por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 217.

10 ID NO: 106) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 105 y un dominio liviano variable (SEQ ID NO: 107) codificado por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 106. En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico 5A3-M3xD11 incluye un dominio común variable pesado (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 113, un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 120) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 119 y un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 218) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 217.

15 En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico 5A3-M3xC2 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 1, una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 8) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 7 y una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 96) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 95. En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico 5A3-M3xC2 incluye un dominio común variable pesado (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 113, un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 120) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 119 y un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 208) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 207.

25 NO: 10) codificada por el secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 9 y una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 106) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 105. En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico 5A3-M5xD11 incluye un dominio común variable pesado (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 113, un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 122) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 121 y un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 218) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 217.

35 NO: 56) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 55. En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico 5A3-M5x2 incluye un dominio común variable pesado (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 113, un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 122) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 121 y un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 208) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 207.

En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico Ke8xD11 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 1, una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 12) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 11 y una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 106) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 105. En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico Ke8xD11 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113, un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 124) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 123 y un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 218) codificado por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 217.

50 (SEQ ID NO: 106) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 105. En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico Ke8xD11 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113, un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 124) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 123 y un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 218) codificado por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ
55 ID NO: 217.

60 anticuerpo biespecífico Ke8A2xD11 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la

kappa (SEQ ID NO: 168) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 167 y un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 218) codificado por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 217.

- 5 En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico Ka3xC2 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 1, una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 56) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 55 y una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 96) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 95. En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico Ka3xC2 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113, un dominio liviano variable
- 10 kappa (SEQ ID NO: 168) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 167 y un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 208) codificado por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 207.

- 15 En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico Ka3A3xD11 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1, una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 62) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 61 y una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 106) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 105. En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico Ka3A3xD11 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 113, un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 174) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 173 y un dominio liviano variable
- 20 lambda (SEQ ID NO: 218) codificado por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 217.

- 25 En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico Ka3G2xD11 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 1, una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 70) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 69 y una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 106) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 105. En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico Ka3G2xD11 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 113, un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 182) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 181 y un dominio liviano variable
- lambda (SEQ ID NO: 218) codificado por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 217.

- 30 En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico Ka3G2xC2 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 1, una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 70) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 69 y una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 96) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 95. En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico Ka3G2xC2 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 113, un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 182) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 181 y un dominio liviano variable
- 35 lambda (SEQ ID NO: 208) codificado por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 207.

- 40 En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico Ka3H3xD11 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 1, una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 60) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 59 y una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 106) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 105. En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico Ka3H3xD11 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113, un dominio liviano variable kappa (SEQ ID NO: 172) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 171 y un dominio liviano variable
- lambda (SEQ ID NO: 218) codificado por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 217.

- 45 En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico Ka3H3xC2 incluye una cadena pesada común (SEQ ID NO: 2) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 1, una cadena liviana kappa (SEQ ID NO: 60) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 59 y una cadena liviana lambda (SEQ ID NO: 96) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 95. En algunas realizaciones, el anticuerpo biespecífico Ka3H3xC2 incluye un dominio pesado variable común (SEQ ID NO: 114) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 113, un dominio liviano variable
- 50 kappa (SEQ ID NO: 172) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 171 y un dominio liviano variable lambda (SEQ ID NO: 208) codificado por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 207.

Definiciones:

- 55 A menos que se defina lo contrario, los términos científicos y técnicos utilizados en relación con la presente invención tendrán los significados que comúnmente entienden los expertos en la materia. Además, a menos que el contexto requiera lo contrario, los términos singulares incluirán pluralidades y los términos plurales incluirán el singular. Generalmente, las nomenclaturas utilizadas en relación con, y técnicas de, cultivo de células y tejidos, la biología molecular y la química e hibridación de proteínas y oligo o polinucleótidos y técnicas de cultivo descritas en

el presente documento son aquellas bien conocidas y comúnmente utilizadas en la técnica. Se utilizan técnicas estándar para el ADN recombinante, la síntesis de oligonucleótidos y el cultivo y transformación de tejidos (*por ejemplo*, electroporación, lipofección). Las reacciones enzimáticas y las técnicas de purificación se realizan de acuerdo con las especificaciones del fabricante o como se logra comúnmente en la técnica o como se describe aquí.

- 5 Las técnicas y procedimientos anteriores generalmente se realizan de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en varias referencias generales y más específicas que se citan y discuten a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véase, *por ejemplo*, Sambrook et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)). Las nomenclaturas utilizadas en relación con, y los procedimientos y técnicas de laboratorio de química analítica, química orgánica sintética y química medicinal y farmacéutica descritas en este documento son las bien conocidas y comúnmente utilizadas en la técnica. Las técnicas estándar se utilizan para síntesis químicas, análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación y administración, y tratamiento de pacientes.

Tal como se utiliza de acuerdo con la presente divulgación, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

- 15 Como se usa en el presente documento, el término "anticuerpo" se refiere a moléculas de inmunoglobulina y porciones inmunológicamente activas de moléculas de inmunoglobulina (Ig), *es decir*, moléculas que contienen un sitio de unión a antígeno que se une específicamente (inmunorreacciona con) un antígeno. Por "unirse específicamente" o "inmunorreaccionar con" o "unirse inmunoespecíficamente" se entiende que el anticuerpo reacciona con uno o más determinantes antigénicos del antígeno deseado y no reacciona con otros polipéptidos o se une con una afinidad mucho menor ($K_d > 10^{-6}$). Los anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, policlonal, monoclonal, quimérico, dAb (anticuerpo de dominio), cadena simple, F_{ab} , $F_{ab} \cdot$ y $F_{(ab)2}$ fragmentos, scFvs y una biblioteca de expresión F_{ab} .

- 25 Se sabe que la unidad estructural de anticuerpo básica comprende un tetrámero. Cada tetrámero está compuesto por dos pares idénticos de cadenas de polipéptidos, cada par tiene una cadena "liviana" (aproximadamente 25 kDa) y una "pesada" (aproximadamente 50-70 kDa). La porción amino-terminal de cada cadena incluye una región variable de aproximadamente 100 a 110 o más aminoácidos principalmente responsables del reconocimiento de antígeno. La porción carboxi-terminal de cada cadena define una región constante principalmente responsable de la función efectora. En general, las moléculas de anticuerpos obtenidas de humanos se relacionan con cualquiera de las clases IgG, IgM, IgA, IgE e IgD, que difieren entre sí por la naturaleza de la cadena pesada presente en la molécula. Ciertas clases también tienen subclases, como IgG₁IgG₂, y otros. Además, en humanos, la cadena liviana puede ser una cadena kappa o una cadena lambda.

- 30 El término "anticuerpo monoclonal" (MAb) o "composición de anticuerpo monoclonal", como se usa en el presente documento, se refiere a una población de moléculas de anticuerpo que contienen solo una especie molecular de molécula de anticuerpo que consiste en un producto único del gen de la cadena liviana y un producto único del gen de la cadena pesada. En particular, las regiones determinantes de complementariedad (CDR) del anticuerpo monoclonal son idénticas en todas las moléculas de la población. Los MAb contienen un sitio de unión a antígeno capaz de inmunorreaccionar con un epítipo particular del antígeno caracterizado por una afinidad de unión única por él.

- 40 El término "sitio de unión al antígeno" o "porción de unión" se refiere a la parte de la molécula de inmunoglobulina que participa en la unión al antígeno. El sitio de unión al antígeno está formado por residuos de aminoácidos de las regiones variables N-terminales ("V") de las cadenas pesadas ("H") y livianas ("L"). Tres tramos altamente divergentes dentro de las regiones V de las cadenas pesadas y livianas, denominadas "regiones hipervariables", se interponen entre tramos flanqueantes más conservados conocidos como "regiones marco" o "FR". Así, el término "FR" se refiere a secuencias de aminoácidos que se encuentran naturalmente entre, y adyacentes a, regiones hipervariables en inmunoglobulinas. En una molécula de anticuerpo, las tres regiones hipervariables de una cadena liviana y las tres regiones hipervariables de una cadena pesada están dispuestas entre sí en un espacio tridimensional para formar una superficie de unión a antígeno. La superficie de unión al antígeno es complementaria a la superficie tridimensional de un antígeno unido, y las tres regiones hipervariables de cada una de las cadenas pesadas y livianas se denominan "regiones determinantes de la complementariedad" o "CDR". La asignación de aminoácidos a cada dominio está de acuerdo con las definiciones de Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland (1987 y 1991)), o Chothia y Lesk J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987), Chothia et al. Nature 342: 878-883 (1989)).

- 50 Como se usa en el presente documento, el término "epítipo" incluye cualquier determinante de proteína capaz de unirse específicamente a una inmunoglobulina, un scFv o un receptor de células T. El término "epítipo" incluye cualquier determinante de proteína capaz de unirse específicamente a una inmunoglobulina o receptor de células T. Los determinantes epitópicos generalmente consisten en agrupaciones de moléculas químicamente activas en la superficie, tales como aminoácidos o cadenas laterales de azúcar, y generalmente tienen características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Por ejemplo, los anticuerpos pueden generarse contra péptidos N-terminales o C-terminales de un polipéptido. Un anticuerpo es el que se une específicamente a un antígeno cuando la constante de disociación es $\leq 1 \mu\text{M}$; *por ejemplo*, $\leq 100 \text{ nM}$, preferiblemente $\leq 10 \text{ nM}$ y más preferiblemente $\leq 1 \text{ nM}$.

Como se usa en el presente documento, los términos "unión inmunológica" y "propiedades de unión inmunológica" se refieren a las interacciones no covalentes del tipo que se producen entre una molécula de inmunoglobulina y un antígeno para el cual la inmunoglobulina es específica. La fuerza o afinidad de las interacciones de unión inmunológica se puede expresar en términos de la constante de disociación (K_d) de la interacción, en donde una K_d más pequeña representa una mayor afinidad. Las propiedades de unión inmunológica de polipéptidos seleccionados se pueden cuantificar usando métodos bien conocidos en la técnica. Uno de estos métodos implica medir las tasas de formación y disociación del sitio de unión a antígeno/complejo de antígeno, en donde esas tasas dependen de las concentraciones de los socios complejos, la afinidad de la interacción y los parámetros geométricos que influyen igualmente en la tasa en ambas direcciones. Por lo tanto, tanto la "constante de velocidad" (K_{activado}) y la "tasa de constante" ($K_{\text{desactivado}}$) puede determinarse mediante el cálculo de las concentraciones y las tasas reales de asociación y disociación. (Véase Nature 361: 186-87 (1993)). La relación de $K_{\text{desactivado}}/K_{\text{activado}}$ permite la cancelación de todos los parámetros no relacionados con la afinidad, y es igual a la constante de disociación K_d . (Véase, *en general*, Davies et al. (1990) Rev anual Biochem 59: 439-473) Un anticuerpo de la presente invención es el que se une específicamente a su objetivo, cuando la constante de unión de equilibrio (K_d) es $\leq 1 \mu\text{M}$, *por ejemplo*, $\leq 100 \text{ nM}$, preferiblemente $\leq 10 \text{ nM}$, y más preferiblemente $\leq 1 \text{ nM}$, medido por ensayos tales como ensayos de unión a radioligandos o ensayos similares conocidos por los expertos en la materia.

El término "polinucleótido aislado", como se usa en el presente documento, significará un polinucleótido de origen genómico, ADNc o sintético o alguna combinación de los mismos, que en virtud de su origen el "polinucleótido aislado" (1) no está asociado con todo o una parte de un polinucleótido en el que el "polinucleótido aislado" se encuentra en la naturaleza, (2) está operativamente unido a un polinucleótido al que no está unido en la naturaleza, o (3) no ocurre en la naturaleza como parte de una secuencia más grande. Los polinucleótidos incluyen las moléculas de ácido nucleico que codifican las moléculas de inmunoglobulina de cadena pesada, y las moléculas de ácido nucleico que codifican las moléculas de inmunoglobulina de cadena liviana descritas aquí.

El término "proteína aislada" a la que se hace referencia en el presente documento significa una proteína de ADNc, ARN recombinante u origen sintético o alguna combinación de las mismas, que en virtud de su origen o fuente de derivación, la "proteína aislada" (1) no está asociada con proteínas que se encuentran en la naturaleza, (2) está libre de otras proteínas de la misma fuente, *por ejemplo*, libre de proteínas marinas, (3) es expresado por una célula de una especie diferente, o (4) no ocurre en la naturaleza.

El término "polipéptido" se usa en el presente documento como un término genérico para referirse a proteínas nativas, fragmentos o análogos de una secuencia de polipéptidos. Por lo tanto, los fragmentos de proteínas nativas y los análogos son especies del género de polipéptidos. Los polipéptidos comprenden las moléculas de inmunoglobulina de cadena pesada y las moléculas de inmunoglobulina de cadena liviana descritas en el presente documento, así como las moléculas de anticuerpo formadas por combinaciones que comprenden las moléculas de inmunoglobulina de cadena pesada con moléculas de inmunoglobulina de cadena liviana, como las moléculas de inmunoglobulina de cadena liviana kappa, y viceversa, como así como fragmentos y análogos de los mismos.

El término "natural" tal como se usa en el presente documento tal como se aplica a un objeto se refiere al hecho de que un objeto puede encontrarse en la naturaleza. Por ejemplo, una secuencia de polipéptidos o polinucleótidos que está presente en un organismo (incluidos los virus) que puede aislarse de una fuente en la naturaleza y que no ha sido modificada intencionalmente por el hombre en el laboratorio o de otra manera es natural.

El término "operativamente unido" como se usa en el presente documento se refiere a las posiciones de los componentes así descritos que están en una relación que les permite funcionar de la manera prevista. Una secuencia de control "operativamente unida" a una secuencia de codificación se liga de tal manera que la expresión de la secuencia de codificación se logra en condiciones compatibles con las secuencias de control.

El término "secuencia de control", como se usa en el presente documento, se refiere a secuencias de polinucleótidos que son necesarias para efectuar la expresión y el procesamiento de secuencias codificantes a las que están ligadas. La naturaleza de tales secuencias de control difiere dependiendo del organismo huésped en los procariotas, tales secuencias de control generalmente incluyen el promotor, el sitio de unión al ribosoma y la secuencia de terminación de la transcripción en eucariotas, en general, tales secuencias de control incluyen los promotores y la secuencia de terminación de la transcripción. El término "secuencias de control" pretende incluir, como mínimo, todos los componentes cuya presencia es esencial para la expresión y el procesamiento, y también puede incluir componentes adicionales cuya presencia es ventajosa, por ejemplo, secuencias líder y secuencias asociadas de fusión. El término "polinucleótido" como se hace referencia en el presente documento significa un boro polimérico de nucleótidos de al menos 10 bases de longitud, ya sea ribonucleótidos o desoxinucleótidos o una forma modificada de cualquier tipo de nucleótido. El término incluye formas de ADN monocatenarias y bicatenarias.

Como se usa en este documento, los veinte aminoácidos convencionales y sus abreviaturas siguen el uso convencional. Véase Immunology - A Synthesis (2nd Edition, E.S. Golub y D.R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland Mass. (1991)). Estereoisómeros (*por ejemplo*, D-aminoácidos) de los veinte aminoácidos convencionales, los aminoácidos no naturales como los aminoácidos α , α -disustituidos, los aminoácidos N-alquilo, el ácido láctico y otros aminoácidos no convencionales también pueden ser componentes adecuados para los polipéptidos. Los ejemplos de aminoácidos no convencionales incluyen: 4 hidroxiprolina, γ -carboxiglutamato, ϵ -N, N,

N-trimetilisina, ϵ -N-acetilsilina, O-fosfoserina, N-acetilserina, N-formilmetionina, 3-metilhistidina, 5-hidroxilisina, σ -N-metilarginina, y otros aminoácidos e iminoácidos similares (*por ejemplo*, 4-hidroxiprolina). En la notación de polipéptidos usada aquí, la dirección de la izquierda es la dirección del terminal amino y la dirección de la derecha es la dirección del terminal carboxilo, de acuerdo con el uso y la convención estándar.

- 5 Tal como se aplica a los polipéptidos, el término "identidad sustancial" significa que dos secuencias de péptidos, cuando están alineadas de manera óptima, como por los programas GAP o BESTFIT que usan pesos de separación predeterminados, comparten al menos un 80 por ciento de identidad de secuencia, preferiblemente al menos un 90 por ciento de identidad de secuencia, más preferiblemente al menos 95 por ciento de identidad de secuencia, y lo más preferiblemente al menos 99 por ciento de identidad de secuencia.

- 10 Preferiblemente, las posiciones de los residuos que no son idénticas difieren por sustituciones conservadoras de aminoácidos.

- Las sustituciones conservadoras de aminoácidos se refieren a la intercambiabilidad de residuos que tienen cadenas laterales similares. Por ejemplo, un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales alifáticas es glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales alifáticas-hidroxilo es serina y treonina; un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales que contienen amida es asparagina y glutamina; un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales aromáticas es fenilalanina, tirosina y triptófano; un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales básicas es lisina, arginina e histidina; y un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales que contienen azufre es cisteína y metionina. Los grupos conservadores preferidos de sustitución de aminoácidos son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, valina de alanina, glutámico-aspartico y asparagina-glutamina.

- Como se discute en el presente documento, se contemplan variaciones menores en las secuencias de aminoácidos de los anticuerpos o las moléculas de inmunoglobulina, siempre que las variaciones en la secuencia de aminoácidos mantengan al menos el 75%, más preferiblemente al menos el 80%, 90%, 95% y la mayoría preferiblemente 99%. En particular, se contemplan reemplazos conservadores de aminoácidos. Los reemplazos conservadores son aquellos que tienen lugar dentro de una familia de aminoácidos que están relacionados en sus cadenas laterales. Los aminoácidos codificados genéticamente se dividen generalmente en familias: (1) los aminoácidos ácidos son aspartato, glutamato; (2) los aminoácidos básicos son lisina, arginina, histidina; (3) los aminoácidos no polares son alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano, y (4) los aminoácidos polares no cargados son glicina, asparagina, glutamina, cisteína, serina, treonina, tirosina. Los aminoácidos hidrofílicos incluyen arginina, asparagina, aspartato, glutamina, glutamato, histidina, lisina, serina y treonina. Los aminoácidos hidrofóbicos incluyen alanina, cisteína, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, triptófano, tirosina y valina. Otras familias de aminoácidos incluyen (i) serina y treonina, que son la familia alifática-hidroxilo; (ii) asparagina y glutamina, que son la familia que contiene amida; (iii) alanina, valina, leucina e isoleucina, que son la familia alifática; y (iv) fenilalanina, triptófano y tirosina, que son la familia aromática. Por ejemplo, es razonable esperar que un reemplazo aislado de una leucina con una isoleucina o valina, un aspartato con un glutamato, una treonina con una serina o un reemplazo similar de un aminoácido con un aminoácido estructuralmente relacionado no tenga un efecto importante sobre la unión o las propiedades de la molécula resultante, especialmente si el reemplazo no involucra un aminoácido dentro de un sitio marco. Se puede determinar fácilmente si un cambio de aminoácido da como resultado un péptido funcional ensayando la actividad específica del derivado de polipéptido. Los ensayos se describen en detalle aquí. Los expertos en la técnica pueden preparar fácilmente fragmentos o análogos de anticuerpos o moléculas de inmunoglobulina. Los extremos amino y carboxi preferidos de fragmentos o análogos se producen cerca de los límites de los dominios estructurales. Los dominios estructurales y funcionales se pueden identificar mediante la comparación de los datos de la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos con bases de datos de secuencias públicas o patentadas. Preferiblemente, los métodos de comparación computarizados se usan para identificar motivos de secuencia o dominios de conformación de proteínas pronosticados que ocurren en otras proteínas de estructura y/o función conocidas. Se conocen métodos para identificar secuencias de proteínas que se pliegan en una estructura tridimensional conocida. Bowie et al. Science 253: 164 (1991) Por lo tanto, los ejemplos anteriores demuestran que los expertos en la materia pueden reconocer motivos de secuencia y conformaciones estructurales que pueden usarse para definir dominios estructurales y funcionales de acuerdo con la invención.

- 50 Las sustituciones de aminoácidos preferidas son aquellas que: (1) reducen la susceptibilidad a la proteólisis, (2) reducen la susceptibilidad a la oxidación, (3) alteran la afinidad de unión para formar complejos proteicos, (4) alteran las afinidades de unión y (4) confieren o modifican otras propiedades fisicoquímicas o funcionales de tales análogos. Los análogos pueden incluir varias muteínas de una secuencia que no sea la secuencia de péptidos de origen natural. Por ejemplo, las sustituciones de aminoácidos simples o múltiples (preferiblemente sustituciones de aminoácidos conservativas) pueden realizarse en la secuencia natural (preferiblemente en la porción del polipéptido fuera del dominio que forma contactos intermoleculares. Una sustitución de aminoácidos conservadora no debería cambiar sustancialmente las características estructurales de la secuencia parental (por ejemplo, un aminoácido de reemplazo no debe tender a romper una hélice que se produce en la secuencia primaria, o interrumpir otros tipos de estructura secundaria que caracteriza la secuencia primaria). Se describen ejemplos de estructuras secundarias y terciarias de polipéptidos reconocidos en la técnica en Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984)); Introduction to Protein Structure (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991)); y Thornton et al. Nature 354:105 (1991)..

Como se usa en el presente documento, los términos "etiqueta" o "etiquetado" se refieren a la incorporación de un marcador detectable, *por ejemplo*, mediante la incorporación de un aminoácido radiomarcado o la unión a un polipéptido de restos biotinilo que pueden detectarse mediante avidina marcada (*por ejemplo*, estreptavidina que contiene un marcador fluorescente o actividad enzimática que puede detectarse por métodos ópticos o calorimétricos). En ciertas situaciones, la etiqueta o marcador también puede ser terapéutico. Varios métodos para marcar polipéptidos y glucoproteínas son conocidos en la técnica y pueden usarse. Los ejemplos de etiquetas para polipéptidos incluyen, entre otros, los siguientes: radioisótopos o radionúclidos (*por ejemplo*, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), etiquetas fluorescentes (*por ejemplo*, FITC, rodamina, fósforos lantánidos), etiquetas enzimáticas (*por ejemplo*, peroxidasa de rábano picante, p-galactosidasa, luciferasa, fosfatasa alcalina), quimioluminiscentes, grupos biotinilo, epítopos de polipéptidos predeterminados reconocidos por un reportero secundario (*por ejemplo*, secuencias de pares de cremalleras de leucina, sitios de unión para anticuerpos secundarios, dominios de unión a metales, etiquetas de epítipo). En algunas realizaciones, las etiquetas están unidas por brazos espaciadores de varias longitudes para reducir el posible impedimento estérico. El término "agente farmacéutico o fármaco" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto químico o composición capaz de inducir un efecto terapéutico deseado cuando se administra adecuadamente a un paciente.

Otros términos químicos en este documento se usan de acuerdo con el uso convencional en la técnica, como se ejemplifica por The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (Parker, S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco (1985)).

Como se usa en el presente documento, "sustancialmente puro" significa que una especie objeto es la especie predominante presente (*es decir*, sobre una base molar es más abundante que cualquier otra especie individual en la composición), y preferiblemente una fracción sustancialmente purificada es una composición en la que la especie objeto comprende al menos aproximadamente el 50 por ciento (sobre una base molar) de todas las especies macromoleculares presentes.

Generalmente, una composición sustancialmente pura comprenderá más de aproximadamente el 80 por ciento de todas las especies macromoleculares presentes en la composición, más preferiblemente más de aproximadamente el 85%, 90%, 95% y 99%. Más preferiblemente, la especie objeto se purifica a una homogeneidad esencial (las especies contaminantes no se pueden detectar en la composición mediante métodos de detección convencionales) en donde la composición consiste esencialmente en una sola especie macromolecular.

El término paciente incluye sujetos humanos y veterinarios.

Anticuerpos

Se pueden usar diversos procedimientos conocidos en la técnica para la producción de anticuerpos policlonales o monoclonales dirigidos contra un objetivo dado, como, *por ejemplo*, CD47, un antígeno asociado a tumor u otro objetivo, o contra derivados, fragmentos, análogos, homólogos u ortólogos de los mismos. (Véase, *por ejemplo*, Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow E y Lane D, 1988, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY).

Los anticuerpos se purifican mediante técnicas bien conocidas, como la cromatografía de afinidad utilizando la proteína A o la proteína G, que proporcionan principalmente la fracción IgG del suero inmune. Posteriormente, o alternativamente, el antígeno específico que es el objetivo de la inmunoglobulina buscada, o un epítipo de la misma, puede inmovilizarse en una columna para purificar el anticuerpo específico inmunitario mediante cromatografía de inmutafinidad. La purificación de inmunoglobulinas se discute, *por ejemplo*, por D. Wilkinson (The Scientist, publicado por The Scientist, Inc., Philadelphia PA, Vol. 14, No. 8 (17 de abril de 2000), págs. 25-28).

En algunas realizaciones, los anticuerpos de la invención son anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales se generan, *por ejemplo*, mediante el uso de los procedimientos establecidos en los Ejemplos proporcionados en este documento. También se generan anticuerpos, *por ejemplo*, inmunizando ratones BALB/c con combinaciones de transfectantes celulares que expresan altos niveles de un objetivo dado en su superficie. Los hibridomas resultantes de las fusiones de mieloma/células B se seleccionan luego por reactividad con el objetivo seleccionado.

Los anticuerpos monoclonales se preparan, *por ejemplo*, usando métodos de hibridoma, como los descritos por Kohler y Milstein, Nature, 256: 495 (1975) En un método de hibridoma, un ratón, hámster u otro animal huésped apropiado se inmuniza típicamente con un agente inmunizante para provocar linfocitos que producen o son capaces de producir anticuerpos que se unirán específicamente al agente inmunizante. Alternativamente, los linfocitos pueden ser inmunizados *in vitro*.

El agente inmunizante típicamente incluirá el antígeno proteico, un fragmento del mismo o una proteína de fusión del mismo. Generalmente, se usan linfocitos de sangre periférica si se desean células de origen humano, o se usan células de bazo o células de ganglios linfáticos si se desean fuentes de mamíferos no humanos. Los linfocitos se fusionan con una línea celular immortalizada utilizando un agente de fusión adecuado, como el polietilenglicol, para formar una célula de hibridoma (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, (1986) págs. 59-103) Las líneas celulares immortalizadas generalmente son células de mamífero transformadas, particularmente células de mieloma de origen roedor, bovino y humano. Por lo general, se emplean líneas celulares

de mieloma de rata o ratón. Las células de hibridoma se pueden cultivar en un medio de cultivo adecuado que contiene preferiblemente una o más sustancias que inhiben el crecimiento o la supervivencia de las células inmortalizadas no fusionadas. Por ejemplo, si las células parentales carecen de la enzima hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HGPRT o HPRT), el medio de cultivo para los hibridomas típicamente incluirá hipoxantina, aminopterina y timidina ("medio HAT"), que sustancias previenen el crecimiento de HGPRT- células deficientes.

Las líneas celulares inmortalizadas preferidas son aquellas que se fusionan eficientemente, soportan una expresión estable de alto nivel de anticuerpo por las células productoras de anticuerpos seleccionadas y son sensibles a un medio tal como el medio HAT. Las líneas celulares inmortalizadas más preferidas son las líneas de mieloma murino, que se pueden obtener, por ejemplo, del Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, California y el American Type Culture Collection, Manassas, Virginia. Las líneas celulares de mieloma humano y heteromieloma humano de ratón también se han descrito para la producción de anticuerpos monoclonales. (Véase Kozbor, J. Immunol., 133: 3001 (1984); Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, (1987) pp. 51-63)).

El medio de cultivo en el que se cultivan las células de hibridoma puede analizarse para determinar la presencia de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno. Preferiblemente, la especificidad de unión de los anticuerpos monoclonales producidos por las células de hibridoma se determina por inmunoprecipitación o por un *in vitro* ensayo de unión, como el radioinmunoensayo (RIA) o el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Dichas técnicas y ensayos son conocidos en la técnica. La afinidad de unión del anticuerpo monoclonal puede, por ejemplo, ser determinada por el Análisis de Scatchard de Munson y Pollard, Anal. Biochem., 107: 220 (1980) Además, en aplicaciones terapéuticas de anticuerpos monoclonales, es importante identificar anticuerpos que tengan un alto grado de especificidad y una alta afinidad de unión por el antígeno diana.

Después de identificar las células de hibridoma deseadas, los clones pueden subclonarse mediante procedimientos de dilución limitante y crecer mediante métodos estándar. (Véase Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, (1986) págs. 59-103) Los medios de cultivo adecuados para este propósito incluyen, por ejemplo, Medio de Eagle modificado de Dulbecco y medio RPMI-1640. Alternativamente, las células de hibridoma pueden crecer *in vivo* como ascitis en un mamífero.

Los anticuerpos monoclonales secretados por los subclones pueden aislarse o purificarse del medio de cultivo o fluido ascítico mediante procedimientos de purificación de inmunoglobulina convencionales tales como, por ejemplo, proteína A-Sepharose, cromatografía de hidroxilapatita, electroforesis en gel, diálisis o cromatografía de afinidad.

Los anticuerpos monoclonales también pueden prepararse mediante métodos de ADN recombinante, como los descritos en U.S. Patent No. 4,816,567. El ADN que codifica los anticuerpos monoclonales de la invención se puede aislar y secuenciar fácilmente usando procedimientos convencionales (*por ejemplo*, mediante el uso de sondas de oligonucleótidos que son capaces de unirse específicamente a los genes que codifican las cadenas pesadas y livianas de los anticuerpos murinos). Las células de hibridoma de la invención sirven como fuente preferida de dicho ADN. Una vez aislado, el ADN se puede colocar en vectores de expresión, que luego se transfectan en células huésped como células COS de simio, células de ovario de hámster chino (CHO) o células de mieloma que de otro modo no producen proteína de inmunoglobulina, para obtener la síntesis de monoclonal anticuerpos en las células huésped recombinantes. El ADN también se puede modificar, por ejemplo, sustituyendo la secuencia de codificación por dominios constantes de cadena pesada y liviana humana en lugar de las secuencias murinas homólogas (véase U.S. Patent No. 4,816,567; Morrison, Nature 368, 812-13 (1994)) o uniéndose covalentemente a la secuencia codificante de inmunoglobulina toda o parte de la secuencia codificante para un polipéptido no inmunoglobulínico. Tal polipéptido no inmunoglobulínico puede ser sustituido por los dominios constantes de un anticuerpo de la invención, o puede ser sustituido por los dominios variables de un sitio de combinación de antígeno de un anticuerpo de la invención para crear un anticuerpo bivalente quimérico.

Los anticuerpos monoclonales de la invención incluyen anticuerpos humanizados o anticuerpos humanos. Estos anticuerpos son adecuados para la administración a humanos sin engendrar una respuesta inmune del humano contra la inmunoglobulina administrada. Las formas humanizadas de anticuerpos son inmunoglobulinas quiméricas, cadenas de inmunoglobulinas o fragmentos de las mismas (como Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ u otras subsecuencias de unión a antígenos de anticuerpos) que se componen principalmente de la secuencia de una inmunoglobulina humana y que contienen una secuencia mínima derivada de una inmunoglobulina no humana. Se realiza la humanización, *por ejemplo*, siguiendo el método de Winter y colaboradores (Jones et al., Nature, 321: 522-525 (1986)); Riechmann et al., Nature, 332: 323-327 (1988); Verhoeven et al., Science, 239: 1534-1536 (1988)), sustituyendo las secuencias correspondientes de un anticuerpo humano por CDR de roedor o secuencias de CDR. (Véase también U.S. Patent No. 5,225,539) En algunos casos, los residuos del marco Fv de la inmunoglobulina humana se reemplazan por los residuos no humanos correspondientes. Los anticuerpos humanizados también comprenden, *por ejemplo*, residuos que no se encuentran ni en el anticuerpo receptor ni en las secuencias marco o CDR importadas. En general, el anticuerpo humanizado incluye sustancialmente todos al menos uno, y típicamente dos dominios variables, en los cuales todas o sustancialmente todas las regiones CDR corresponden a las de una inmunoglobulina no humana y todas o sustancialmente todas las regiones marco son los de una secuencia consenso de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado de manera óptima también incluye al menos una

porción de una región constante de inmunoglobulina (Fc), típicamente la de una inmunoglobulina humana (Jones et al., 1986; Riechmann et al., 1988; y Presta, Curr. Op. Estructura Biol., 2: 593-596 (1992)).

Los anticuerpos completamente humanos son moléculas de anticuerpos en las que la secuencia completa de la cadena liviana y la cadena pesada, incluidas las CDR, surge de genes humanos. Dichos anticuerpos se denominan "anticuerpos humanos" o "anticuerpos completamente humanos" en el presente documento. Los anticuerpos monoclonales se pueden preparar usando la técnica de trioma; La técnica del hibridoma de células B humanas (véase Kozbor, et al., 1983 Immunol Today 4: 72); y la técnica de hibridoma EBV para producir anticuerpos monoclonales (véase Cole, et al., 1985 En: MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96) Los anticuerpos monoclonales pueden utilizarse y pueden producirse utilizando hibridomas humanos (véase Cote, et al., 1983. Proc Natl Acad Sci USA 80: 2026-2030) o transformando las células B humanas con el virus de Epstein Barr in vitro (véase Cole, et al., 1985 En: MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96).

Además, los anticuerpos humanos también se pueden producir utilizando técnicas adicionales, incluidas las bibliotecas de presentación de fagos. (Véase Hoogenboom e Winter, J. Mol. Biol., 227: 381 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol., 222: 581 (1991)). Del mismo modo, los anticuerpos humanos pueden fabricarse mediante la introducción de loci de inmunoglobulina humana en animales transgénicos, *por ejemplo*, ratones en los que los genes de inmunoglobulina endógena se han desactivado parcial o completamente. Tras el desafío, se observa la producción de anticuerpos humanos, que se asemeja mucho a la observada en humanos en todos los aspectos, incluida la reorganización de genes, el ensamblaje y el repertorio de anticuerpos. Este enfoque se describe, por ejemplo, en U.S. Patent Nos. 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,661,016, y en Marks et al., Bio/Technology 10, 779-783 (1992); Lonberg et al., Nature 368 856-859 (1994); Morrison, Nature 368, 812-13 (1994); Fishwild et al, Nature Biotechnology 14, 845-51 (1996); Neuberger, Nature Biotechnology 14, 826 (1996).; y Lonberg y Huszar, Intern. Rev. Immunol. 13 65-93 (1995).

Los anticuerpos humanos pueden producirse adicionalmente usando animales transgénicos no humanos que se modifican para producir anticuerpos completamente humanos en lugar de los anticuerpos endógenos del animal en respuesta al desafío por un antígeno. (Véase publicación PCT WO94/02602) Los genes endógenos que codifican las cadenas de inmunoglobulina pesada y liviana en el huésped no humano se han inactivado, y los loci activos que codifican las inmunoglobulinas humanas de cadena pesada y liviana se insertan en el genoma del huésped. Los genes humanos se incorporan, por ejemplo, usando cromosomas artificiales de levadura que contienen los segmentos de ADN humano necesarios. Un animal que proporciona todas las modificaciones deseadas se obtiene como progenie cruzando animales transgénicos intermedios que contienen menos del complemento completo de las modificaciones. Un ejemplo de tal animal no humano es un ratón denominado Xenomouse™ como se describe en las publicaciones PCT WO 96/33735 y WO 96/34096. Este animal produce células B que secretan inmunoglobulinas completamente humanas. Los anticuerpos se pueden obtener directamente del animal después de la inmunización con un inmunógeno de interés, como, por ejemplo, una preparación de un anticuerpo policlonal, o alternativamente a partir de células B inmortalizadas derivadas del animal, tales como hibridomas que producen anticuerpos monoclonales. Además, los genes que codifican las inmunoglobulinas con regiones variables humanas pueden recuperarse y expresarse para obtener los anticuerpos directamente, o pueden modificarse adicionalmente para obtener análogos de anticuerpos tales como, por ejemplo, moléculas de cadena simple Fv (scFv).

Un ejemplo de un método para producir un huésped no humano, ejemplificado como un ratón, que carece de la expresión de una cadena pesada de inmunoglobulina endógena se describe en U.S. Patent No. 5,939,598. Se puede obtener mediante un método, que incluye la eliminación de los genes del segmento J de al menos un locus de cadena pesada endógena en una célula madre embrionaria para evitar la reorganización del locus y evitar la formación de una transcripción de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina reordenada, el la eliminación se efectúa por un vector de direccionamiento que contiene un gen que codifica un marcador seleccionable; y produciendo de la célula madre embrionaria un ratón transgénico cuyas células somáticas y germinales contienen el gen que codifica el marcador seleccionable.

Un método para producir un anticuerpo de interés, tal como un anticuerpo humano, se describe en U.S. Patent No. 5,916,771. Este método incluye la introducción de un vector de expresión que contiene una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena pesada en una célula huésped de mamífero en cultivo, la introducción de un vector de expresión que contiene una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena liviana en otra célula huésped de mamífero y la fusión de las dos células para formar una célula híbrida La célula híbrida expresa un anticuerpo que contiene la cadena pesada y la cadena liviana.

En una mejora adicional en este procedimiento, se describe un método para identificar un epítipo clínicamente relevante en un inmunógeno y un método correlativo para seleccionar un anticuerpo que se une específicamente al epítipo relevante con alta afinidad. publicación PCT WO 99/53049.

El anticuerpo puede expresarse mediante un vector que contiene un segmento de ADN que codifica el anticuerpo de cadena sencilla descrito anteriormente.

Estos pueden incluir vectores, liposomas, ADN desnudo, ADN asistido por adyuvante, pistola genética, catéteres, etc. Los vectores incluyen conjugados químicos como los descritos en WO 93/64701, que tiene un grupo objetivo (*por ejemplo*, un ligando a un receptor de superficie celular) y un resto de unión a ácido nucleico (*por ejemplo*, polilisina), vector viral (*por ejemplo*, un vector viral de ADN o ARN), proteínas de fusión como las descritas en PCT/US 95/02140 (WO 95/22618) que es una proteína de fusión que contiene un resto diana (*por ejemplo*, un anticuerpo específico para una célula diana) y un resto de unión a ácido nucleico (*por ejemplo*, una protamina), plásmidos, fagos, etc. Los vectores pueden ser cromosómicos, no cromosómicos o sintéticos.

Los vectores preferidos incluyen vectores virales, proteínas de fusión y conjugados químicos. Los vectores retrovirales incluyen virus de leucemia murina moloney. Se prefieren los vectores virales de ADN. Estos vectores incluyen vectores de viruela tales como vectores de ortopox o avipox, vectores de virus del herpes tales como un vector de virus herpes simplex I (HSV) (véase Geller, A. I. et al., J. Neurochem, 64: 487 (1995); Lim, F., et al., En DNA Cloning: Mammalian Systems, D. Glover, Ed. (Oxford Univ. Press, Oxford Inglaterra) (1995); Geller, A. I. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. : U.S.A. 90: 7603 (1993); Geller, A. I., et al., Proc Natl. Acad. Sci USA 87: 1149 (1990), vectores de adenovirus (véase LeGal LaSalle et al., Science, 259: 988 (1993); Davidson et al., Nat. Genet 3: 219 (1993); Yang, et al., J. Virol. 69: 2004 (1995) y vectores de virus adenoasociados (véase Kaplitt, M. G. et al., Nat. Genet. 8: 148 (1994).

Los vectores virales de la viruela introducen el gen en el citoplasma de las células. Los vectores del virus Avipox dan como resultado una expresión a corto plazo del ácido nucleico. Se prefieren los vectores de adenovirus, los vectores de virus adenoasociados y los virus del virus del herpes simple (HSV) para introducir el ácido nucleico en las células neurales. El vector de adenovirus da como resultado una expresión a más corto plazo (aproximadamente 2 meses) que el virus adenoasociado (aproximadamente 4 meses), que a su vez es más corto que los vectores de HSV. El vector particular elegido dependerá de la célula diana y la condición a tratar. La introducción puede ser por técnicas estándar, por ejemplo, infección, transfección, transducción o transformación. Los ejemplos de modos de transferencia de genes incluyen *por ejemplo*, ADN desnudo, precipitación por CaPO₄, DEAE dextrano, electroporación, fusión de protoplastos, lipofección, microinyección celular y vectores virales.

El vector puede emplearse para apuntar esencialmente a cualquier célula diana deseada. Por ejemplo, la inyección estereotáxica se puede usar para dirigir los vectores (*por ejemplo*, adenovirus, HSV) a una ubicación deseada. Además, las partículas pueden administrarse mediante infusión intracerebroventricular (icv) utilizando un sistema de infusión por minibomba, como un sistema de infusión SynchroMed. Un método basado en el flujo a granel, denominado convección, también ha demostrado su eficacia en la entrega de moléculas grandes a áreas extendidas del cerebro y puede ser útil en la entrega del vector a la célula diana. (Véase Bobo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 91: 2076-2080 (1994); Morrison et al., Am. J. Physiol. 266: 292-305 (1994)). Otros métodos que pueden usarse incluyen catéteres, inyección intravenosa, parenteral, intraperitoneal y subcutánea, y vías de administración orales u otras vías conocidas de administración.

Los anticuerpos biespecíficos son anticuerpos que tienen especificidades de unión para al menos dos antígenos diferentes. En la presente descripción, una de las especificidades de unión es para un objetivo tal como CD47 o cualquier fragmento del mismo. El segundo objetivo de unión es cualquier otro antígeno, y ventajosamente es una proteína o receptor de la superficie celular o subunidad del receptor.

Los métodos para fabricar anticuerpos biespecíficos son conocidos en la técnica. Tradicionalmente, la producción recombinante de anticuerpos biespecíficos se basa en la coexpresión de dos pares de cadena pesada/cadena liviana de inmunoglobulina, donde las dos cadenas pesadas tienen especificidades diferentes (Milstein y Cuello, Nature, 305: 537-539 (1983)). Debido a la variedad aleatoria de cadenas pesadas y livianas de inmunoglobulina, estos hibridomas (cuadromas) producen una mezcla potencial de diez moléculas de anticuerpos diferentes, de las cuales solo una tiene la estructura biespecífica correcta. La purificación de la molécula correcta generalmente se logra mediante etapas de cromatografía de afinidad. Se describen procedimientos similares en WO 93/08829, publicada el 13 de mayo de 1993, y en Trautner et al., EMBO J., 10: 3655-3659 (1991).

Los anticuerpos biespecíficos y/o monovalentes se pueden hacer usando cualquiera de una variedad de técnicas reconocidas en la técnica, incluidas las descritas en la solicitud pendiente WO 2012/023053, presentada el 16 de agosto de 2011. Los métodos descritos en WO 2012/023053 generar anticuerpos biespecíficos que son idénticos en estructura a una inmunoglobulina humana. Este tipo de molécula se compone de dos copias de un polipéptido de cadena pesada único, una primera región variable de cadena liviana fusionada a un dominio Kappa constante y una segunda región variable de cadena liviana fusionada a un dominio Lambda constante. Cada sitio de combinación muestra una especificidad de antígeno diferente a la que contribuyen tanto la cadena pesada como la liviana. Las regiones variables de la cadena liviana pueden ser de la familia Lambda o Kappa y están preferiblemente fusionadas a dominios constantes Lambda y Kappa, respectivamente. Esto se prefiere para evitar la generación de uniones de polipéptidos no naturales. Sin embargo, también es posible obtener anticuerpos biespecíficos de la invención fusionando un dominio variable de cadena liviana Kappa a un dominio Lambda constante para una primera especificidad y fusionando un dominio variable de cadena liviana Lambda a un dominio Kappa constante para la segunda especificidad. Los anticuerpos biespecíficos descritos en WO 2012/023053 se conocen como anticuerpos IgGκλ o "cuerpos κλ", un nuevo formato de IgG biespecífico completamente humano. Este formato de cuerpo κλ permite la purificación por afinidad de un anticuerpo biespecífico que no se puede distinguir de una molécula de IgG

estándar con características que no se pueden distinguir de un anticuerpo monoclonal estándar y, por lo tanto, favorable en comparación con los formatos anteriores.

Un paso esencial del método es la identificación de dos regiones Fv de anticuerpos (cada una compuesta por un dominio de cadena liviana variable y de cadena pesada variable) que tienen diferentes especificidades de antígeno que comparten el mismo dominio variable de cadena pesada. Se han descrito numerosos métodos para la generación de anticuerpos monoclonales y fragmentos de los mismos. (Véase, *por ejemplo*, Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow E y Lane D, 1988, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY) Los anticuerpos completamente humanos son moléculas de anticuerpos en las que la secuencia de la cadena liviana y la cadena pesada, incluidas las CDR 1 y 2, surgen de genes humanos. La región CDR3 puede ser de origen humano o estar diseñada por medios sintéticos. Dichos anticuerpos se denominan "anticuerpos humanos" o "anticuerpos completamente humanos" en el presente documento. Los anticuerpos monoclonales humanos pueden prepararse usando la técnica de trioma; La técnica del hibridoma de células B humanas (véase Kozbor, et al., 1983 Immunol Today 4: 72); y la técnica de hibridoma EBV para producir anticuerpos monoclonales humanos (véase Cole, et al., 1985 En: MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96) Los anticuerpos monoclonales humanos pueden utilizarse y producirse utilizando hibridomas humanos (véase Cote, et al., 1983. Proc Natl Acad Sci USA 80: 2026-2030) o transformando las células B humanas con el virus de Epstein Barr in vitro (véase Cole, et al., 1985 En: MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96).

Se generan anticuerpos monoclonales, *por ejemplo*, inmunizando un animal con un antígeno objetivo o un fragmento inmunogénico, derivado o variante del mismo. Alternativamente, el animal se inmuniza con células transfectadas con un vector que contiene una molécula de ácido nucleico que codifica el antígeno diana, de modo que el antígeno diana se expresa y se asocia con la superficie de las células transfectadas. Una variedad de técnicas son bien conocidas en la técnica para producir animales xenogénicos no humanos. Por ejemplo, véase Patente de los Estados Unidos No. 6,075,181 y No. 6,150,584.

Alternativamente, los anticuerpos se obtienen explorando una biblioteca que contiene secuencias de dominio de unión de anticuerpo o antígeno para la unión al antígeno objetivo. Esta biblioteca está preparada, *por ejemplo*, en bacteriófagos como fusiones de proteínas o péptidos a una proteína de cubierta de bacteriófagos que se expresa en la superficie de las partículas de fago ensambladas y las secuencias de ADN codificadoras contenidas en las partículas de fago (*es decir*, "fago muestra la biblioteca").

Los hibridomas resultantes de las fusiones de mieloma/células B se seleccionan luego para determinar su reactividad con el antígeno diana. Los anticuerpos monoclonales se preparan, por ejemplo, usando métodos de hibridoma, como los descritos por Kohler y Milstein, Nature, 256: 495 (1975) En un método de hibridoma, un ratón, hámster u otro animal huésped apropiado se inmuniza típicamente con un agente inmunizante para provocar linfocitos que producen o son capaces de producir anticuerpos que se unirán específicamente al agente inmunizante. Alternativamente, los linfocitos pueden ser inmunizados *in vitro*.

Aunque no es estrictamente imposible, la identificación fortuita de diferentes anticuerpos que tienen el mismo dominio variable de la cadena pesada pero dirigida contra diferentes antígenos es altamente improbable. De hecho, en la mayoría de los casos, la cadena pesada contribuye en gran medida a la superficie de unión al antígeno y también es la secuencia más variable. En particular, el CDR3 en la cadena pesada es el CDR más diverso en secuencia, longitud y estructura. Por lo tanto, dos anticuerpos específicos para antígenos diferentes llevarán casi invariablemente diferentes dominios variables de cadena pesada.

Los métodos divulgados en la solicitud pendiente WO 2012/023053 supera esta limitación y facilita enormemente el aislamiento de anticuerpos que tienen el mismo dominio variable de la cadena pesada mediante el uso de bibliotecas de anticuerpos en las que el dominio variable de la cadena pesada es el mismo para todos los miembros de la biblioteca y, por lo tanto, la diversidad se limita al dominio variable de la cadena liviana. Dichas bibliotecas se describen, por ejemplo, en solicitudes pendientes WO 2010/135558 y WO 2011/084255. Sin embargo, como el dominio variable de la cadena liviana se expresa junto con el dominio variable pesado, ambos dominios pueden contribuir a la unión al antígeno. Para facilitar aún más el proceso, las bibliotecas de anticuerpos que contienen el mismo dominio variable de la cadena pesada y una diversidad de cadenas livianas variables Lambda o cadenas livianas variables Kappa se pueden usar en paralelo para selección *in vitro* de anticuerpos contra diferentes antígenos. Este enfoque permite la identificación de dos anticuerpos que tienen una cadena pesada común pero uno que tiene un dominio variable de la cadena liviana de Lambda y el otro un dominio variable de la cadena liviana de Kappa que puede usarse como bloques de construcción para la generación de un anticuerpo biespecífico en el formato de inmunoglobulina completa de la invención. Los anticuerpos biespecíficos de la invención pueden ser de diferentes isotipos y su porción Fc puede modificarse para alterar las propiedades de unión a diferentes receptores Fc y de esta manera modificar las funciones efectoras del anticuerpo así como sus propiedades farmacocinéticas. Se han descrito numerosos métodos para la modificación de la porción Fc y son aplicables a los anticuerpos de la invención (véase, por ejemplo, Strohl, WR Curr Opin Biotechnol 2009 (6): 685-91; Patente de los Estados Unidos No. 6,528,624; PCT/US2009/0191199 filed Jan 9, 2009) Los métodos descritos aquí también se pueden usar para generar anticuerpos biespecíficos y mezclas de anticuerpos en un formato F (ab')₂ que carece de la porción Fc.

La cadena pesada común y dos cadenas livianas diferentes se coexpresan en una sola célula para permitir el ensamblaje de un anticuerpo biespecífico de la invención. Si todos los polipéptidos se expresan al mismo nivel y se ensamblan igualmente bien para formar una molécula de inmunoglobulina, entonces la proporción de mono-específico (mismas cadenas livianas) y biespecífico (dos cadenas livianas diferentes) debería ser del 50%. Sin embargo, es probable que diferentes cadenas livianas se expresen en diferentes niveles y/o no se ensamblen con la misma eficiencia. Por lo tanto, se usa un medio para modular la expresión relativa de los diferentes polipéptidos para compensar sus características de expresión intrínsecas o diferentes propensiones a ensamblarse con la cadena pesada común. Esta modulación se puede lograr a través de la fuerza del promotor, el uso de sitios de entrada de ribosomas internos (IRES) que presentan diferentes eficiencias u otros tipos de elementos reguladores que pueden actuar a niveles transcripcionales o de traducción, así como actuar sobre la estabilidad del ARNm. Los diferentes promotores de diferente potencia podrían incluir CMV (promotor del virus de citomegalovirus inmediato-temprano); EF1-1 α (promotor de la subunidad del factor de elongación humana 1 α); Ubc (promotor humano de ubiquitina C); SV40 (promotor del virus Simian 40). También se han descrito diferentes IRES de origen viral y de mamíferos. (Véase *por ejemplo*, Hellen CU y Sarnow P. Genes Dev 2001 15: 1593-612) Estos IRES pueden diferir mucho en su longitud y eficiencia de reclutamiento de ribosomas. Además, es posible ajustar aún más la actividad mediante la introducción de múltiples copias de un IRES (Stephen et al. 2000 Proc Natl Acad Sci USA 97: 1536-1541) La modulación de la expresión también se puede lograr mediante múltiples transfecciones secuenciales de células para aumentar el número de copias de genes individuales que expresan una u otra cadena liviana y así modificar sus expresiones relativas. Los ejemplos proporcionados en el presente documento demuestran que controlar la expresión relativa de las diferentes cadenas es crítico para maximizar el ensamblaje y el rendimiento global del anticuerpo biespecífico.

La coexpresión de la cadena pesada y dos cadenas livianas genera una mezcla de tres anticuerpos diferentes en el sobrenadante del cultivo celular: dos anticuerpos mono-específicos bivalentes y un anticuerpo bivalente biespecífico. Este último tiene que ser purificado de la mezcla para obtener la molécula de interés. El método descrito en este documento facilita enormemente este procedimiento de purificación mediante el uso de medios de cromatografía de afinidad que interactúan específicamente con los dominios constantes de la cadena liviana Kappa o Lambda, como las matrices de afinidad CaptureSelect Fab Kappa y CaptureSelect Fab Lambda (BAC BV, Holanda). Este enfoque de purificación por cromatografía de afinidad de múltiples etapas es eficiente y generalmente aplicable a los anticuerpos de la invención. Esto está en marcado contraste con los métodos de purificación específicos que deben desarrollarse y optimizarse para cada anticuerpo biespecífico derivado de cuádrimas u otras líneas celulares que expresan mezclas de anticuerpos. De hecho, si las características bioquímicas de los diferentes anticuerpos en las mezclas son similares, su separación mediante la técnica de cromatografía estándar, como la cromatografía de intercambio iónico, puede ser un desafío o no ser posible en absoluto.

Otros métodos de purificación adecuados incluyen los descritos en la solicitud pendiente PCT/IB2012/003028, presentada el 19 de octubre de 2012, publicado como WO2013/088259.

En otras realizaciones de producción de anticuerpos biespecíficos, los dominios variables de anticuerpo con las especificidades de unión deseadas (sitios de combinación anticuerpo-antígeno) pueden fusionarse a secuencias de dominio constante de inmunoglobulina. La fusión preferiblemente es con un dominio constante de cadena pesada de inmunoglobulina, que comprende al menos parte de las regiones de bisagra, CH2 y CH3. Se prefiere tener la primera región constante de cadena pesada (CH1) que contiene el sitio necesario para la unión de la cadena liviana presente en al menos una de las fusiones. Los ADN que codifican las fusiones de cadena pesada de inmunoglobulina y, si se desea, la cadena liviana de inmunoglobulina, se insertan en vectores de expresión separados y se cotransfectan en un organismo huésped adecuado. Para más detalles sobre la generación de anticuerpos biespecíficos, véase, por ejemplo, Suresh et al., Methods in Enzymology, 121: 210 (1986)).

De acuerdo con otro enfoque descrito en WO 96/27011, la interfaz entre un par de moléculas de anticuerpos se puede diseñar para maximizar el porcentaje de heterodímeros que se recuperan del cultivo celular recombinante. La interfaz preferida incluye al menos una parte de la región CH3 de un dominio constante de anticuerpo. En este método, una o más cadenas laterales de aminoácidos pequeñas de la interfaz de la primera molécula de anticuerpo se reemplazan con cadenas laterales más grandes (*por ejemplo*, tirosina o triptófano). Las "cavidades" compensatorias de tamaño idéntico o similar a la (s) cadena (s) lateral (s) grande (s) se crean en la interfaz de la segunda molécula de anticuerpo reemplazando las cadenas laterales de aminoácidos grandes por otras más pequeñas (*por ejemplo*, alanina o treonina). Esto proporciona un mecanismo para aumentar el rendimiento del heterodímero sobre otros productos finales no deseados, como los homodímeros.

Las técnicas para generar anticuerpos biespecíficos a partir de fragmentos de anticuerpos se han descrito en la literatura. Por ejemplo, los anticuerpos biespecíficos pueden prepararse usando enlace químico. Los anticuerpos biespecíficos producidos pueden usarse como agentes para la inmovilización selectiva de enzimas.

También se han descrito diversas técnicas para elaborar y aislar fragmentos de anticuerpos biespecíficos directamente a partir de cultivos celulares recombinantes. Por ejemplo, se han producido anticuerpos biespecíficos usando cremalleras de leucina. Kostelny et al., J. Immunol. 148 (5): 1547-1553 (1992) Los péptidos con cremallera de leucina de las proteínas Fos y Jun se unieron a las porciones Fab 'de dos anticuerpos diferentes mediante fusión génica. Los homodímeros de anticuerpos se redujeron en la región bisagra para formar monómeros y luego se

reoxidaron para formar los heterodímeros de anticuerpos. Este método también se puede utilizar para la producción de homodímeros de anticuerpos. La tecnología "diabody" descrita por Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 90: 6444-6448 (1993) ha proporcionado un mecanismo alternativo para elaborar fragmentos de anticuerpos biespecíficos. Los fragmentos comprenden un dominio variable de cadena pesada (V_H) conectado a un dominio variable de cadena liviana (V_L) por un enlazador que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre los dos dominios en la misma cadena. En consecuencia, los dominios de V_H y V_L de un fragmento se ven obligados a emparejarse con los dominios de V_L y V_H complementarios de otro fragmento, formando así dos sitios de unión a antígeno. También se ha informado sobre otra estrategia para elaborar fragmentos de anticuerpos biespecíficos mediante el uso de dímeros de cadena sencilla Fv (sFv). Véase, Gruber et al., J. Immunol. 152: 5368 (1994).

- 10 Se contemplan anticuerpos con más de dos valencias. Por ejemplo, se pueden preparar anticuerpos triespecíficos. Tutt et al., J. Immunol. 147: 60 (1991).

- 15 Los anticuerpos biespecíficos de ejemplo pueden unirse a dos epítomos diferentes, al menos uno de los cuales se origina en el antígeno proteico de la invención. Alternativamente, un brazo antigénico de una molécula de inmunoglobulina se puede combinar con un brazo que se une a una molécula desencadenante en un leucocito, como una molécula receptora de células T (*por ejemplo*, CD2, CD3, CD28 o B7), o receptores Fc para IgG (FcγR), como FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) y FcγRIII (CD16) para enfocar los mecanismos de defensa celular a la célula que expresa el antígeno particular. Los anticuerpos biespecíficos también se pueden usar para dirigir agentes citotóxicos a las células que expresan un antígeno particular. Estos anticuerpos poseen un brazo de unión a antígeno y un brazo que se une a un agente citotóxico o un quelante de radionúclidos, como EOTUBE, DPTA, DOTA o TETA. Otro anticuerpo biespecífico de interés se une al antígeno proteico descrito en este documento y además se une al factor tisular (TF).

- 20 Los anticuerpos heteroconjugados también están dentro del alcance de la presente invención. Los anticuerpos heteroconjugados están compuestos por dos anticuerpos unidos covalentemente. Tales anticuerpos, por ejemplo, se han propuesto para dirigir las células del sistema inmunitario a células no deseadas (véase U.S. Patent No. 4,676,980) y para el tratamiento de la infección por VIH (véase WO 91/00360; WO 92/200373; EP 03089) Se contempla que los anticuerpos puedan prepararse *in vitro* utilizando métodos conocidos en química de proteínas sintéticas, incluidos los que involucran agentes de reticulación. Por ejemplo, las inmunotoxinas pueden construirse usando una reacción de intercambio de disulfuro o formando un enlace tioéter. Los ejemplos de reactivos adecuados para este propósito incluyen iminotiolato y metil-4-mercaptobutirimidato y los descritos, por ejemplo, en U.S. Patent No. 4,676,980.

- 25 Puede ser deseable modificar el anticuerpo de la invención con respecto a la función efectora, para mejorar, *por ejemplo*, La efectividad del anticuerpo en el tratamiento del cáncer y/u otras enfermedades y trastornos asociados con la expresión y/o actividad aberrante de CD47. Por ejemplo, los residuos de cisteína pueden introducirse en la región Fc, permitiendo así la formación de enlaces disulfuro entre cadenas en esta región. El anticuerpo homodimérico así generado puede tener una capacidad de internalización mejorada y/o una mayor destrucción celular mediada por el complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). (Véase Caron et al., J. Exp Med., 176: 1191-1195 (1992) y Shopes, J. Immunol., 148: 2918-2922 (1992)). Alternativamente, se puede diseñar un anticuerpo que tiene regiones Fc duales y, por lo tanto, puede tener capacidades mejoradas de lisis del complemento y ADCC. (Véase Stevenson et al., Anti-Cancer Drug Design, 3: 219-230 (1989)).

- 40 La descripción también se refiere a inmunoconjugados que comprenden un anticuerpo conjugado con un agente citotóxico tal como una toxina (*por ejemplo*, una toxina enzimáticamente activa de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, o fragmentos de la misma), o un isótopo radiactivo (*es decir*, un radioconjugado).

- 45 Las toxinas enzimáticamente activas y sus fragmentos que se pueden usar incluyen la cadena A de la difteria, fragmentos activos no ligantes de la toxina de la difteria, la cadena A de la exotoxina (de *Pseudomonas aeruginosa*), la cadena A de la ricina, la cadena A de la abrina, la cadena A de la modeccina, la alfa-sarcina, las proteínas aleuritas fordii, proteínas de diantina, proteínas de *Phytolacca americana* (PAPI, PAPII y PAP-S), inhibidor de momordica charantia, curcina, crotina, inhibidor de sapaonaria officinalis, gelonina, mitogelina, restrictocina, fenomicina, enomicina y los tricotecenos. Una variedad de radionúclidos están disponibles para la producción de anticuerpos radioconjugados. Ejemplos incluyen ^{212}Bi , ^{131}I , ^{131}In , ^{90}Y , y ^{186}Re .

- 50 Los conjugados del anticuerpo y el agente citotóxico se preparan usando una variedad de agentes de acoplamiento de proteínas bifuncionales tales como N-succinimidil-3-(2-piridilditiol) propionato (SPDP), iminotiolano (IT), derivados bifuncionales de imidoésteres (como dimetil adipimidato HCL), ésteres activos (como disuccinimidilo suberato), aldehídos (como glutaraldehído), compuestos de bis-azido (como bis (p-azidobenzoyl) hexanediamina), derivados de bis-diazonio (como bis- (p-diazoniobenzoyl) - etilendiamina), diisocianatos (tales como el tolueno 2,6-diisocianato) y compuestos de flúor bis-activo (como el 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenceno). Por ejemplo, se puede preparar una inmunotoxina de ricina como se describe en Vitetta et al., Science 238: 1098 (1987) El ácido 1-isotiocianatobencil-3-metildietilentríaminopentaacético marcado con carbono 14 (MX-DTPA) es un agente quelante ejemplar para la conjugación de radionucleótido con el anticuerpo. (Véase WO94/11026).

Los expertos en la materia reconocerán que se puede acoplar una gran variedad de restos posibles a los anticuerpos resultantes de la invención. (Véase, *por ejemplo*, "Conjugate Vaccines", Contributions to Microbiology and Immunology, J. M. Cruse y R. E. Lewis, Jr (eds), Carger Press, New York, (1989)).

El acoplamiento se puede lograr mediante cualquier reacción química que unirá las dos moléculas siempre que el anticuerpo y el resto retengan sus actividades respectivas. Este enlace puede incluir muchos mecanismos químicos, por ejemplo, unión covalente, unión por afinidad, intercalación, unión coordinada y complejación. La unión preferida es, sin embargo, la unión covalente. La unión covalente se puede lograr mediante la condensación directa de las cadenas laterales existentes o mediante la incorporación de moléculas puente externas. Muchos agentes de enlace bivalentes o polivalentes son útiles para acoplar moléculas de proteínas, como los anticuerpos de la presente invención, a otras moléculas. Por ejemplo, los agentes de acoplamiento representativos pueden incluir compuestos orgánicos tales como tioésteres, carbodiimidas, ésteres de succinimida, diisocianatos, glutaraldehído, diazobencenos y hexametilendiaminas. Este listado no pretende ser exhaustivo de las diversas clases de agentes de acoplamiento conocidos en la técnica, sino que es un ejemplo de los agentes de acoplamiento más comunes. (Véase Killen y Lindstrom, Jour. Immun 133: 1335-2549 (1984); Jansen et al., Immunological Reviews 62: 185-216 (1982); y Vitetta et al., Science 238: 1098 (1987).

En la literatura se describen enlazadores preferidos. (Véase, *por ejemplo*, Ramakrishnan, S. et al., Cancer Res. 44: 201-208 (1984) que describe el uso de MBS (éster de M-maleimidobenzoil-N-hidroxisuccinimida). Véase también, U.S. Patent No. 5,030,719, que describe el uso del derivado de acetilhidrazida halogenado acoplado a un anticuerpo por medio de un conector oligopéptido. Los enlazadores particularmente preferidos incluyen: (i) clorhidrato de EDC (1-etil-3-(3-dimetilamino-propil) carbodiimida; (ii) SMPT (4-succinimidiloxycarbonil-alfa-metil-alfa-(2-piridil-ditio)-tolueno (Pierce Chem. Co., Cat. (21558G); (iii) SPDP (succinimidil-6 [3-(2-piridilditio)propionamido] hexanoato (Pierce Chem. Co., Cat. # 21651G); (iv) Sulfo-LC -SPDP (sulfosuccinimidilo 6-[3-(2-piridilditio) -propionamido]hexanoato (Pierce Chem. Co. Cat. # 2165-G); y (v) sulfo-NHS (N-hidroxisulfo-succinimida: Pierce Chem. Co., Cat. # 24510) conjugado con EDC.

Los enlazadores descritos anteriormente contienen componentes que tienen diferentes atributos, lo que conduce a conjugados con diferentes propiedades fisicoquímicas. Por ejemplo, los ésteres sulfo-NHS de alquil carboxilatos son más estables que los ésteres sulfo-NHS de carboxilatos aromáticos. Los enlazadores que contienen éster de NHS son menos solubles que los ésteres de sulfo-NHS. Además, el enlazador SMPT contiene un enlace disulfuro estéricamente impedido y puede formar conjugados con mayor estabilidad. Los enlaces disulfuro, en general, son menos estables que otros enlaces porque el enlace disulfuro se escinde *in vitro* resultando en menos conjugado disponible. Sulfo-NHS, en particular, puede mejorar la estabilidad de los acoplamientos de carbodimida. Los acoplamientos de carbodimida (como EDC) cuando se usan junto con sulfo-NHS, forman ésteres que son más resistentes a la hidrólisis que la reacción de acoplamiento de carbodimida sola.

Los anticuerpos descritos aquí también pueden formularse como inmunoliposomas. Los liposomas que contienen el anticuerpo se preparan por métodos conocidos en la técnica, tal como se describe en Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 82: 3688 (1985); Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 77: 4030 (1980); y Patente de los Estados Unidos Nos. 4,485,045 y 4,544,545. Los liposomas con tiempo de circulación mejorado se describen en U.S. Patent No. 5,013,556.

Los liposomas particularmente útiles se pueden generar mediante el método de evaporación de fase inversa con una composición lipídica que comprende fosfatidilcolina, colesterol y fosfatidiletanolamina derivada de PEG (PEG-PE). Los liposomas se extruden a través de filtros de tamaño de poro definido para producir liposomas con el diámetro deseado. Los fragmentos Fab' del anticuerpo de la presente invención pueden conjugarse con los liposomas como se describe en Martin et al., J. Biol. Chem., 257: 286-288 (1982).) a través de una reacción de intercambio de disulfuro.

Uso de anticuerpos anti-CD47

Se apreciará que la administración de entidades terapéuticas se administrará con portadores, excipientes y otros agentes adecuados que se incorporan en formulaciones para proporcionar transferencia, suministro, tolerancia y similares mejorados. Se pueden encontrar una multitud de formulaciones apropiadas en el formulario conocido por todos los químicos farmacéuticos: Remington's Pharmaceutical Sciences (15ª ed, Mack Publishing Company, Easton, PA (1975))), particularmente el Capítulo 87 de Blaug, Seymour, en el mismo. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, ungüentos, jaleas, ceras, aceites, lípidos, lípidos (catiónicos o aniónicos) que contienen vesículas (como Lipofectin™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidra, aceite en agua y agua. emulsiones en aceite, emulsiones carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen carbowax. Cualquiera de las mezclas anteriores puede ser apropiada en tratamientos y terapias, siempre que el ingrediente activo en la formulación no sea inactivado por la formulación y la formulación sea fisiológicamente compatible y tolerable con la vía de administración. Véase además Baldrick P. "Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance". Regul. Toxicol Pharmacol. 32 (2): 210-8 (2000), Wang W. "Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals". En t. J. Pharm. 203 (1-2): 1-60 (2000), Charman WN "Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts". J Pharm Sci. 89 (8): 967-78 (2000), Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA J Pharm Sci Technol. 52:

238-311 (1998) y las citas en el mismo para obtener información adicional relacionada con formulaciones, excipientes y vehículos bien conocidos por los químicos farmacéuticos.

Las formulaciones terapéuticas, que incluyen un anticuerpo de la invención, se usan para tratar o aliviar un síntoma asociado con un cáncer, tal como, a modo de ejemplo no limitante, leucemias, linfomas, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, próstata cáncer, glioma, cáncer de pulmón y bronquios, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de riñón y pelvis renal, cáncer de cavidad oral y faringe, cáncer de cuerpo uterino y/o melanoma. Los anticuerpos del presente. La invención puede usarse para tratar o aliviar un síntoma asociado con un cáncer. Un régimen terapéutico se lleva a cabo mediante la identificación de un sujeto, *por ejemplo*, un paciente humano que sufre (o corre el riesgo de desarrollar) un cáncer, utilizando métodos estándar.

La eficacia del tratamiento se determina en asociación con cualquier método conocido para diagnosticar o tratar el trastorno relacionado con el sistema inmune particular. El alivio de uno o más síntomas del trastorno relacionado con el sistema inmunitario indica que el anticuerpo confiere un beneficio clínico.

Los métodos para la detección de anticuerpos que poseen la especificidad deseada incluyen, pero no se limitan a, ensayo de inmunosorción ligada a enzimas (ELISA) y otras técnicas mediadas inmunológicamente conocidas en la técnica.

Los anticuerpos dirigidos contra un objetivo como CD47, un antígeno asociado a tumor u otro antígeno (o un fragmento del mismo) pueden usarse en métodos conocidos en la técnica relacionados con la localización y/o cuantificación de estos objetivos, *por ejemplo*, para usar en la medición de niveles de estos objetivos dentro de muestras fisiológicas apropiadas, para usar en métodos de diagnóstico, para usar en la obtención de imágenes de la proteína y similares). En una realización dada, los anticuerpos específicos de cualquiera de estos objetivos, o derivados, fragmentos, análogos u homólogos de los mismos, que contienen el dominio de unión al antígeno derivado del anticuerpo, se utilizan como compuestos farmacológicamente activos (denominados en adelante "Terapéuticos").

Se puede usar un anticuerpo de la invención para aislar un objetivo particular usando técnicas estándar, tales como inmunoafinidad, cromatografía o inmunoprecipitación. Los anticuerpos de la invención (o un fragmento de la misma) se pueden usar de forma diagnóstica para controlar los niveles de proteína en el tejido como parte de un procedimiento de prueba clínica, *por ejemplo*, para determinar la eficacia de un régimen de tratamiento dado. La detección se puede facilitar mediante el acoplamiento (es decir, que une físicamente) el anticuerpo a una sustancia detectable. Ejemplos de sustancias detectables incluyen varias enzimas, grupos prostéticos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes, materiales bioluminiscentes y materiales radiactivos. Ejemplos de enzimas adecuadas incluyen peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, β -galactosidasa o acetilcolinesterasa; ejemplos de complejos de grupos prostéticos adecuados incluyen estreptavidina/biotina y avidina/biotina; ejemplos de materiales fluorescentes adecuados incluyen umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamina, fluoresceína, cloruro de dansilo o ficoeritrina; un ejemplo de un material luminiscente incluye luminol; Los ejemplos de materiales bioluminiscentes incluyen luciferasa, luciferina y aequorina, y los ejemplos de material radiactivo adecuado incluyen ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S o ^3H .

Los anticuerpos de la invención, incluidos los anticuerpos policlonales, monoclonales, humanizados y completamente humanos, pueden usarse como agentes terapéuticos. Dichos agentes generalmente se emplearán para tratar o prevenir una enfermedad o patología asociada con la expresión aberrante o la activación de un objetivo dado en un sujeto. Una preparación de anticuerpos, preferiblemente una que tiene alta especificidad y alta afinidad por su antígeno diana, se administra al sujeto y generalmente tendrá un efecto debido a su unión con la diana. La administración del anticuerpo puede anular o inhibir o interferir con la función de señalización del objetivo. La administración del anticuerpo puede anular o inhibir o interferir con la unión del objetivo con un ligando endógeno al que se une naturalmente. Por ejemplo, el anticuerpo se une al objetivo y neutraliza o inhibe la interacción entre CD47 y SIRP α .

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo de la invención se refiere generalmente a la cantidad necesaria para lograr un objetivo terapéutico. Como se señaló anteriormente, esta puede ser una interacción de unión entre el anticuerpo y su antígeno objetivo que, en ciertos casos, interfiere con el funcionamiento del objetivo. La cantidad requerida para ser administrada dependerá además de la afinidad de unión del anticuerpo por su antígeno específico, y también dependerá de la velocidad a la que un anticuerpo administrado se agota del volumen libre a otro sujeto al que se administra. Los intervalos comunes para la dosificación terapéuticamente efectiva de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la invención pueden ser, a modo de ejemplo no limitativo, de aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal. Las frecuencias de dosificación comunes pueden variar, por ejemplo, de dos veces al día a una vez por semana.

Los anticuerpos o un fragmento de los mismos de la invención pueden administrarse para el tratamiento de una variedad de enfermedades y trastornos en forma de composiciones farmacéuticas. Los principios y consideraciones que intervienen en la preparación de tales composiciones, así como la orientación en la elección de los componentes se proporcionan, por ejemplo, en Remington: la ciencia y la práctica de la farmacia 19ª ed. (Alfonso R.

Gennaro, et al., Editores) Mack Pub. Co., Easton, Pa. : 1995; Drug Absorption Enhancement: Concepts, Possibilities, Limitations, And Trends, Harwood Academic Publishers, Langhorne, Pa., 1994; y Peptide And Protein Drug Delivery (Advances In Parenteral Sciences, Vol. 4), 1991, M. Dekker, Nueva York.

5 Cuando se usan fragmentos de anticuerpos, se prefiere el fragmento inhibidor más pequeño que se une específicamente al dominio de unión de la proteína diana. Por ejemplo, basándose en las secuencias de región variable de un anticuerpo, se pueden diseñar moléculas peptídicas que retengan la capacidad de unirse a la secuencia de proteína diana. Dichos péptidos pueden sintetizarse químicamente y/o producirse mediante tecnología de ADN recombinante. (Véase, *por ejemplo*, Marasco et al., Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 90: 7889-7893 (1993)). La formulación también puede contener más de un compuesto activo según sea necesario para la indicación particular a tratar, preferiblemente aquellos con actividades complementarias que no se afectan negativamente entre sí. Alternativamente, o además, la composición puede comprender un agente que mejora su función, tal como, por ejemplo, un agente citotóxico, citoquina, agente quimioterapéutico o agente inhibidor del crecimiento. Dichas moléculas están adecuadamente presentes en combinación en cantidades que son efectivas para el propósito pretendido.

15 Los ingredientes activos también pueden quedar atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli (metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas), microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones.

20 Las formulaciones que se utilizarán para la administración *in vivo* deben ser estériles. Esto se logra fácilmente mediante filtración a través de membranas de filtración estériles.

Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida. Ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el anticuerpo, matrices en forma de artículos conformados, *por ejemplo*, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato) o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (Patente de los Estados Unidos No. 3,773,919), copolímeros de ácido L-glutámico y γ -etil-L-glutamato, etileno-acetato de vinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y leuprolida acetato) y poli-D-(-)-ácido 3-hidroxibutírico. Mientras que los polímeros como el etileno-acetato de vinilo y el ácido láctico-ácido glicólico permiten la liberación de moléculas durante más de 100 días, ciertos hidrogeles liberan proteínas durante periodos de tiempo más cortos.

Un anticuerpo de acuerdo con la invención puede usarse como agente para detectar la presencia de un objetivo dado (o un fragmento de proteína del mismo) en una muestra. En algunas realizaciones, el anticuerpo contiene un marcador detectable. Los anticuerpos son policlonales, o más preferiblemente, monoclonales. Un anticuerpo intacto, o un fragmento del mismo (por ejemplo, Fab, scFv o F(ab)2) se utiliza. El término "marcado", con respecto a la sonda o anticuerpo, pretende abarcar el marcado directo de la sonda o anticuerpo mediante acoplamiento (es decir, enlace físico) una sustancia detectable a la sonda o anticuerpo, así como el marcado indirecto de la sonda o anticuerpo por reactividad con otro reactivo que está marcado directamente. Los ejemplos de marcado indirecto incluyen la detección de un anticuerpo primario usando un anticuerpo secundario marcado con fluorescencia y el marcado final de una sonda de ADN con biotina de modo que pueda detectarse con estreptavidina marcada con fluorescencia. El término "muestra biológica" pretende incluir tejidos, células y fluidos biológicos aislados de un sujeto, así como tejidos, células y fluidos presentes dentro de un sujeto. Por lo tanto, se incluye dentro del uso del término "muestra biológica" la sangre y una fracción o componente de la sangre que incluye suero sanguíneo, plasma sanguíneo o linfa. Es decir, el método de detección puede usarse para detectar un ARNm de analito, proteína o ADN genómico en una muestra biológica *in vitro* tanto como *in vivo*. Por ejemplo, *in vitro* Las técnicas para la detección de un ARNm de analito incluyen hibridaciones Northern e hibridaciones *In situ*. Las técnicas para la detección de una proteína analito incluyen ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), transferencias Western, inmunoprecipitaciones e inmunofluorescencia. Las técnicas *in vitro* para la detección de un ADN genómico analito incluyen hibridaciones Southern. Los procedimientos para realizar inmunoensayos se describen, por ejemplo, en "ELISA: Theory and Practice: Methods in Molecular Biology", Vol. 42, J. R. Crowther (Ed.) Human Press, Totowa, NJ, 1995; "Immunoassay", E. Diamandis and T. Christopoulos, Academic Press, Inc., San Diego, CA, 1996; y "Practice and Theory of Enzyme Immunoassays", P. Tijssen, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1985. Además, las técnicas *in vivo* para la detección de una proteína analito incluyen la introducción en un sujeto de un anticuerpo anti-proteína analito marcado. Por ejemplo, el anticuerpo puede marcarse con un marcador radiactivo cuya presencia y ubicación en un sujeto puede detectarse mediante técnicas de imagen estándar.

Composiciones farmacéuticas

Los anticuerpos de la invención (también denominados en el presente documento "compuestos activos"), y los derivados, fragmentos, análogos y homólogos de los mismos, pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración. Dichas composiciones comprenden típicamente el anticuerpo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, el término "vehículo farmacéuticamente

aceptable" pretende incluir cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. Los portadores adecuados se describen en la edición más reciente de Remington's Pharmaceutical Sciences, un texto de referencia estándar en el campo. Los ejemplos preferidos de tales vehículos o diluyentes incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina, soluciones de timbre, solución de dextrosa y albúmina de suero humano al 5%. También se pueden usar liposomas y vehículos no acuosos tales como aceites fijos. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla su uso en las composiciones. Los compuestos activos suplementarios también se pueden incorporar en las composiciones.

Una composición farmacéutica está formulada para ser compatible con su vía de administración prevista. Ejemplos de vías de administración incluyen parenteral, *por ejemplo*, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (*por ejemplo*, inhalación), transdérmica (*es decir*, tópica), transmucosa y administración rectal. Las soluciones o suspensiones utilizadas para la aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); reguladores como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad como cloruro de sodio o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, como el ácido clorhídrico o el hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede incluirse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples de vidrio o plástico.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (donde son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil manipulación con jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un solvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son el secado al vacío y la liofilización que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente filtrada estéril del mismo.

Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un vehículo comestible. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina o comprimirse en tabletas. Para el propósito de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas, pastillas o cápsulas. Las composiciones orales también se pueden preparar usando un vehículo fluido para usar como enjuague bucal, en el que el compuesto en el vehículo fluido se aplica por vía oral y se agita y expectora o traga. Los agentes de unión farmacéuticamente compatibles y/o los materiales adyuvantes pueden incluirse como parte de la composición. Las tabletas, píldoras, cápsulas, pastillas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja.

Para la administración por inhalación, los compuestos se administran en forma de aerosol desde un recipiente o dispensador presurizado que contiene un propulsor adecuado. *por ejemplo*, un gas como el dióxido de carbono o un nebulizador.

La administración sistémica también puede ser por medios transmucosa o transdérmica. Para la administración transmucosa o transdérmica, se usan penetrantes apropiados para la barrera a atravesar en la formulación. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosa se puede lograr mediante el uso de aerosoles nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en ungüentos, ungüentos, geles o cremas como se conoce generalmente en la técnica.

Los compuestos también se pueden preparar en forma de supositorios (*por ejemplo*, con bases de supositorios convencionales como manteca de cacao y otros glicéridos) o enemas de retención para el suministro rectal.

En una realización, los compuestos activos se preparan con vehículos que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como acetato de etileno y vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la materia. Los materiales también se pueden obtener comercialmente de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposómicas (incluidos los liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos virales) también se pueden usar como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en U.S. Patent No. 4,522,811.

Es especialmente ventajoso formular composiciones orales o parenterales en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas de unidad de dosificación están dictadas por y dependen directamente de las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular que se va a lograr, y las limitaciones inherentes en la técnica de combinar dicho compuesto activo para el tratamiento de individuos.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un recipiente, paquete o dispensador junto con instrucciones para la administración.

La invención se describirá adicionalmente en los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1: Clonación, expresión y purificación de CD47 humano

Clonación La secuencia correspondiente al dominio extracelular de CD47 humano (hCD47), se amplificó a partir de ADNc humano mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando oligonucleótidos específicos. La producción de amplificación se purificó en gel y se clonó en el vector de expresión de mamífero pEAK8 (Edge Biosystems, Gaithersburg, MD). El vector se modificó adicionalmente para introducir un Avitag[™] (Avidity, Denver CO) y una etiqueta de hexahistidina en el extremo C que permite la biotinilación de la proteína en un solo sitio y la purificación por IMAC (cromatografía de afinidad de iones metálicos inmovilizados). Las construcciones se verificaron por secuenciación de ADN.

Expresión. El plásmido se transfectó luego en células de mamífero usando un reactivo de transfección basado en liposoma tal como TransIT-LT1 (Mirus, Madison, WI). El paso de transfección requiere solo pequeñas cantidades de ADN y células, típicamente 2×10^5 células y 2 μ g de ADN plasmídico por pocillo y la transfección se llevó a cabo en una placa de 6 pocillos. Aunque se pueden usar diferentes líneas celulares de mamífero, en los ejemplos que se dan a continuación, se transfectaron células epiteliales de monocapa de riñón embrionario humano transformadas (células PEAK). Estas células expresan de manera estable el gen EBNA-1, apoyando aún más el proceso de replicación episomal, son semiadherentes y se pueden cultivar en condiciones estándar incubadora de cultivo celular (5% de CO₂; 37 °C en medio DMEM suplementado con 10% de suero de ternera fetal) . Después de 24 h, las células se colocaron en condiciones selectivas añadiendo medio que contenía 0,5-2 μ g/ml de puomicina, ya que las células que albergan el vector episomal son resistentes a este antibiótico.

Dos a tres semanas después de la transfección, se usaron para sembrar Tri-frascos o biorreactores CELLLine desechables para la etapa de producción. El CELLLine es un biorreactor de dos compartimentos que se puede usar en una incubadora de cultivo celular estándar. El compartimento más pequeño (15 ml) contiene las células y está separado de un compartimento que contiene medio más grande (un litro) por una membrana semipermeable con un tamaño de corte de 10 kDa (Bruce et al. 2002, McDonald et al. 2005) Este sistema permite la difusión de nutrientes, miradas y productos de desecho metabólico, al tiempo que retiene las células y las proteínas secretadas en el compartimento más pequeño. El cultivo se mantuvo durante 7-10 días antes de la cosecha del sobrenadante. Como el medio contiene suero, las células mantienen una buena viabilidad y se pueden generar varias corridas de producción utilizando las mismas células y contenedores.

Purificación. Después de la cosecha, los sobrenadantes del cultivo celular se clarificaron por centrifugación y se filtraron a través de una membrana de 0,22 µm. El sobrenadante de los Tri-frascos se concentró 20-40 veces usando un dispositivo de concentración tal como un SartoFlow 200 (Sartorius) con una membrana que tenía un tamaño de corte apropiado para retener la proteína de interés. Este paso no fue necesario usando el biorreactor CELLline debido al bajo volumen recuperado del compartimento celular. Además, la etapa de concentración aumenta la concentración tanto de la proteína de interés como de contaminantes de alto peso molecular, como la albúmina de suero bovino o las inmunoglobulinas. En contraste, el sobrenadante recuperado del compartimento celular del biorreactor CELLline contiene proteína recombinante concentrada y niveles reducidos de contaminantes, ya que no pueden atravesar la membrana de 10 kDa que separa las dos cámaras del reactor. Esta proporción aumentada de proteína recombinante a contaminante mejora en gran medida la eficiencia de la purificación usando IMAC. El sobrenadante concentrado se suplementó con imidazol 100 mM y se cargó en resina de cromatografía de afinidad Ni-NTA (Qiagen). La concentración relativamente alta de imidazol minimiza la unión de contaminantes a la resina. Después del lavado de la columna, las proteínas se eluyen a una velocidad de flujo de 2 ml/min usando un gradiente de imidazol de 30 ml (imidazol 20-400 mM) en un sistema de cromatografía ÄKTA Prime (Amersham Pharmacia Biotech). El gradiente de elución mejora aún más la pureza de la proteína recombinante, pero puede reemplazarse por un enfoque de elución por etapas si no hay un sistema de cromatografía disponible. Las fracciones eluidas se pueden analizar mediante SDS-PAGE o ELISA para determinar su contenido en proteína recombinante. Las fracciones de interés se agrupan y desalan en columnas PD-10 (GE Healthcare) equilibradas con solución salina tamponada con fosfato u otro regulador apropiado. Las proteínas desaladas pueden cuantificarse utilizando diversas técnicas y su pureza analizada por SDS-PAGE. El CD47 recombinante se biotiniló in vitro usando biotina ligasa (Avidity, Denver CO) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después de desalar, el nivel de biotinilación se evaluó mediante ensayos desplegables utilizando bolas magnéticas de estreptavidina y análisis SDS-PAGE.

Ejemplo 2: Clonación, expresión y purificación de CD19 humano

Clonación La secuencia correspondiente al dominio extracelular de CD19 humano (hCD419), se amplificó a partir de ADNc humano por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando oligonucleótidos específicos. La producción de amplificación se purificó en gel y se clonó en el vector de expresión de mamífero pEAK8 (Edge Biosystems, Gaithersburg, MD). El vector se modificó adicionalmente para introducir un Avitag™ (Avidity, Denver CO) y una etiqueta de hexahistidina en el extremo C que permite la biotinilación de la proteína en un solo sitio y la purificación por IMAC (cromatografía de afinidad de iones metálicos inmovilizados). Las construcciones se verificaron por secuenciación de ADN.

Expresión y purificación. La expresión, purificación y biotinilación de hCD19 soluble se realizaron como se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3: Selección de visualización de fagos utilizando bibliotecas scFv humanas que contienen cadena pesada variable fija

Los procedimientos generales para la construcción y el manejo de las bibliotecas scFv humanas que se muestran en el bacteriófago M13 se describen en Vaughan et al., (Nat. Biotech. 1996, 14: 309-314). Las bibliotecas utilizadas para la selección y cribado codifican scFv que comparten el mismo dominio VH y están únicamente diversificadas en el dominio VL. Los métodos para la generación de bibliotecas VH fijas y su uso para la identificación y ensamblaje de anticuerpos biespecíficos se describen en US 2012/0184716 y WO 2012/023053. Los procedimientos para identificar la unión de scFv a hCD19 o hCD47 se describen a continuación.

Selecciones de fase líquida. Alícuotas de bibliotecas de fagos scFv (10^{12} Pfu) se bloquearon con PBS que contenía leche desnatada al 3% (p/v) durante una hora a temperatura ambiente en un mezclador rotativo. El fago bloqueado se deseleccionó luego en perlas magnéticas de estreptavidina (Dynal M-280) durante una hora a temperatura ambiente en un mezclador giratorio. El fago deseleccionado se incubó luego con hCD19 o hCD47 biotinilado in vivo (100 nM) durante dos horas a temperatura ambiente en un mezclador giratorio. Las perlas se capturaron usando un soporte magnético seguido de cuatro lavados con PBS/Tween 20 al 0,1% y 3 lavados con PBS. Las perlas se agregaron directamente a 10 ml de células TG1 de crecimiento exponencial y se incubaron durante una hora a 37 °C con agitación lenta (100 rpm). Una parte alícuota del TG1 infectado se diluyó en serie para valorar la salida de selección. Los TG1 infectados restantes se centrifugaron a 3000 rpm durante 15 minutos y se resuspendieron en 0,5 ml de 2xTY-AG (medio 2xTY que contenía ampicilina 100 µg/ml y glucosa al 2%) y se extendieron sobre placas de bioensayo de agar 2xTYAG. Después de la incubación durante la noche a 30 °C, se añadieron 10 ml de 2xTYAG a las placas y las células se rasparon de la superficie y se transfirieron a un tubo de polipropileno de 50 ml. Se añadió 2xTYAG que contiene 50% de glicerol a la suspensión celular para obtener una concentración final de 17% de glicerol. Alícuotas de la ronda de selección se mantuvieron a -80 °C.

Rescate de Fagos. Se añadieron 100 µl de suspensión celular obtenida de rondas de selección previas a 20 ml de 2xTYAG y se cultivaron a 37 °C con agitación (240 rpm) hasta una DO_{600} de 0,3 a 0,5 se alcanzó. El cultivo se superinfectó con $3,3 \times 10^{10}$ El fago auxiliar MK13K07 se incubó durante una hora a 37 °C (150 rpm). Luego se cambió el medio centrifugando las células a 2000 rpm durante 10 minutos, eliminando el medio y resuspendiendo el sedimento en 20 ml de 2xTY-AK (100 µg/ml de ampicilina; 50 µg/ml de kanamicina). El cultivo se hizo crecer durante

la noche a 30 °C (240 rpm). Al día siguiente, se usó el sobrenadante que contenía el fago para la siguiente ronda de selección.

Selecciones de superficie celular. Los sobrenadantes que contenían fagos se bloquearon con PBS que contenía leche desnatada al 3% (p/v) durante una hora a temperatura ambiente en un mezclador giratorio. El fago bloqueado se deseleccionó durante una hora en células T Jukat que no expresan CD19 y que habían sido bloqueadas previamente con PBS que contenía leche desnatada al 2% (p/v). El fago deseleccionado se incubó luego con 2×10^7 Células Raji que expresan CD19 durante una hora a temperatura ambiente con agitación suave. Las células se sedimentaron y lavaron diez veces con PBS. El fago unido se eluyó añadiendo directamente 10 ml de TG1 de crecimiento exponencial al matraz T75 e incubando durante una hora a 37°C con agitación lenta. Una parte alícuota del TG1 infectado se diluyó en serie para valorar la salida de selección. Los TG1 infectados se centrifugaron a 3000 rpm durante 15 minutos y se volvieron a suspender en 0,5 ml de 2xTY-AG (medio 2xTY que contenía ampicilina 100 µg/ml y glucosa al 2%) y se extendieron sobre placas de bioensayo de agar 2xTYAG. Después de la incubación durante la noche a 30 °C, se añadieron 10 ml de 2xTYAG a las placas y las células se rasparon de la superficie y se transfirieron a un tubo de polipropileno de 50 ml. Se añadió 2xTYAG que contiene 50% de glicerol a la suspensión celular para obtener una concentración final de 17% de glicerol. Alícuotas de la ronda de selección se mantuvieron a -80 °C.

Preparación periplásmica de scFv para pruebas de unión y funcionales. Los clones individuales se inocularon en una placa de microtitulación de pocillos profundos que contenía 0,9 ml de medio 2xTYAG (glucosa al 0,1%) por pocillo y se cultivaron a 37°C durante 5-6 h (250 rpm). Luego se añadieron 100 µl por pocillo de IPTG 0,2 mM en medio 2xTY para dar una concentración final de IPTG 0,02 mM. Las placas fueron incubadas durante la noche a 30 °C con agitación a 250 rpm. Las placas de pocillos profundos se centrifugaron a 2.500 rpm durante 10 minutos y el sobrenadante se retiró cuidadosamente. Los sedimentos se resuspendieron en 150 µl de regulador TES (Tris/HCl 50 mM (pH 8), EDTA 1 mM (pH 8), sacarosa al 20%, complementado con inhibidor de proteasa completo, Roche). Se produjo un choque hipotónico al agregar 150 µl de regulador TES diluido (1: 5 TES: dilución de agua) e incubación en hielo durante 30 minutos. Luego se centrifugaron las placas a 4000 rpm durante 10 minutos para eliminar las células y los desechos. Los sobrenadantes se transfirieron cuidadosamente a otra placa de microtitulación y se mantuvieron en hielo para pruebas inmediatas en ensayos funcionales o ensayos de unión.

Secuenciación de clones de fagos. Se colocaron clones individuales en una placa de microtitulación que contenía 150 µl de medio 2xTYAG (glucosa al 2%) por pocillo y se cultivaron a 30°C (120 rpm) durante la noche. Al día siguiente, se transfirieron 5 µl de cultivo a otra placa que contenía 45 µl de dH₂O y mezclado. La placa se congeló a -20 °C. Después de descongelar, se usó 1 µl de esta suspensión para la amplificación por PCR usando protocolos de PCR estándar con cebador específico para pNDS1: mycseq, 5'-CTCTTCTGAGATGAGTTTTT-3' (SEQ ID NO: 283) y gen3guía, 5'-TTATTATTGCAATTCCTTTAGTTGTTCCCT-3' (SEQ ID NO: 284). Las reacciones de PCR se purificaron en formato de 96 pocillos utilizando el sistema Montage PCPµ96 (Millipore). Se secuenciaron 5 µl del ADN eluido usando los cebadores mycseq y gen3guía.

Ejemplo 4: Detección de la unión de scFv a hCD47 y scFv que inhibe la interacción SIRPα

Unión: La detección de scFv para la unión a hCD47 se probó en un ensayo homogéneo utilizando tecnología FMAT. Los siguientes reactivos se mezclaron en cada pocillo de una placa óptica 384 (Costar): 30 µl de una suspensión de perlas de poliestireno estreptavidina (Spherotech; 3000 perlas/pocillo) recubiertas con hCD47 biotinilado o una proteína biotinilada de control (NusA); 60 µl de scFv preparación periplásmica; 10 µl de regulador de detección (PBS que contiene anticuerpo anti-cmyc a 5 µg/ml; Fc anti-ratón AlexaFluor 647 diluido 1: 200). Después de mezclar a 450 rpm durante 5 minutos, las placas de 384 pocillos se incubaron a temperatura ambiente y se leyeron después de 1 y 3 horas en un sistema de detección celular FMAT 8200 (Applied Biosystems). Cada muestra de scFv se probó por duplicado contra hCD47 y NusA. Los clones que expresan scFv que dan una señal específica para hCD47 y no NusA se seleccionaron para su posterior análisis.

Inhibición de la interacción CD47-SIRPα: Los ScFv también se seleccionaron por su capacidad para inhibir la interacción entre CD47 y SIRPα en un ensayo homogéneo basado en perlas utilizando tecnología FMAT. Las perlas de poliestireno de proteína A (Spherotech) se incuban con 5 µg/ml de IgG Fcy anti-humano de cabra específico (Jackson ImmunoResearch). Después del lavado de las perlas, se añadieron 5 µg/ml de SIRPα-Fc (R&D Systems) para que la proteína de fusión pueda captarse en la superficie de la perla. Después de bloquear con PBS; 2% de Tropix 1 bloque (Applied Biosystems), se añadieron 30 µl de la suspensión de perlas (3000 perlas/pocillo) recubiertas a cada pocillo de una placa óptica 384 (Costar). En una placa separada de 96 pocillos, se mezclaron 120 µl de preparación periplásmica de scFv con 24 µl de hCD47 biotinilado (300 ng/ml) y se incubaron durante 50 minutos a temperatura ambiente para que el scFv pueda unirse a hCD47. Después de la incubación, se añaden 24 µl de estreptavidina Cy5 (1 µg/ml; Invitrogen) a la mezcla y se agregan 70 µl de esta mezcla final a los 30 µl de perlas en cada pocillo de la placa de 384 pocillos. Después de 3 horas de incubación a temperatura ambiente, la placa se lee en un sistema de detección celular FMAT 8200 (Applied Biosystems). Los controles que no contienen scFv o un scFv irrelevante que no se une a CD47 se incluyeron en cada placa de manera que los clones que expresan scFv que conducen a una reducción de la señal de SIRPα-CD47 medida en los controles se seleccionaron para un análisis posterior.

Alternativamente, un ensayo basado en células que monitoriza la interacción de SIRPα soluble con hCD47 expresado en la superficie de la línea celular de ovario de hámster chino (CHO) transfectado de forma estable también se usó para la selección de candidatos. Se añadieron 20 µl de PBS-BSA azida al 2% al 0,1% que contenía células hCD47 que expresan 3000 CHO a cada pocillo de una placa óptica 384 (Costar). Luego se añadieron al pocillo 50/µl de una dilución doble de la preparación periplásmica de scFv y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos para permitir que el scFv se una al CD47 en las células. Después de la incubación, se añadieron 30 µl de PBS al 2% de azida de BSA al 0,1% que contenía 10 ng/ml de SIRPα-Fc (sistemas de I + D) y el anticuerpo anti hlgG-Fc FMAT Blue acoplado (diluido 1: 2000) y se incubaron durante 3 horas antes de seguir leyendo. un sistema de detección celular FMAT 8200 (Applied Biosystems).

10 Ejemplo 5: Detección de la unión de scFv a hCD19

La detección de scFv para la unión a hCD19 recombinante se probó en un ensayo homogéneo usando tecnología FMAT como se describe en el Ejemplo 4.

La detección también se realizó en células Raji para la unión a la forma nativa de hCD19. A cada pocillo de una placa óptica 384 (Costar) 30 µl de PBS-BSA 2% azida 0.1% que contiene 3000 células Raji (una línea de células B humanas que expresa CD19) o células Jurkat (una línea de células T humanas que no expresan CD19) fueron agregados. Luego, 30 µl de una dilución doble de la preparación periplásmica scFv, 30 µl de PBS-BSA2% y 10 30 µl de regulador de detección 10X (Qiagen Antibody pentaHis AF647 diluido 1: 700 en PBS-BSA2%). Después de mezclar a 450 rpm durante 5 minutos, las placas de 384 pocillos se incubaron a temperatura ambiente y se leyeron después de 1 y 3 horas en un sistema de detección celular FMAT 8200 (Applied Biosystems). Los clones que expresan scFv que dan una señal específica para células Raji y no Jurkat se seleccionaron para un análisis posterior.

Ejemplo 6: Los candidatos de VH fijados se reconvirtieron en IgG y expresión transitoria en células de mamífero

Después de la selección, los candidatos scFv contra hCD19 o hCD47 se formatearon en IgG y se expresaron mediante transfección transitoria en células PEAK. Las secuencias VH y VL de scFv seleccionado se amplificaron con oligonucleótidos específicos y se clonaron en un vector de expresión que contenía las regiones constantes de cadena pesada y liviana y las construcciones se verificaron por secuenciación. Los vectores de expresión se transfectaron en células de mamífero usando el reactivo de transfección Eugene 6 (Roche, Basilea, Suiza). En resumen, las células Peak se cultivaron en placas de 6 pocillos a una concentración de 6×10^5 células por pocillo en 2 ml de medio de cultivo que contiene suero fetal bovino. Los vectores de expresión que codifican las secuencias candidatas de VH y VL se cotransfectaron en las células usando el reactivo de transfección Eugene 6 de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Un día después de la transfección, se aspiraron los medios de cultivo y se añadieron 3 ml de medios frescos sin suero a las células y se cultivaron durante tres días a 37 °C. Después de un período de cultivo de tres días, el sobrenadante se recogió para IgG purificada en columnas de flujo rápido de proteína G-Sepharose 4B (Sigma, St. Louis, MO) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, los sobrenadantes de las células transfectadas se incubaron durante la noche a 4 °C con regulador de unión ImmunoPure (G) IgG (Pierce, Rockford IL). Luego, las muestras se pasaron sobre columnas de flujo rápido de Proteína G-Sepharose 4B y, en consecuencia, la IgG se purificó usando regulador de elución. La fracción de IgG eluida se dializó luego contra PBS y el contenido de IgG se cuantificó por absorción a 280 nm. La pureza y la integridad de IgG se verificaron mediante SDS-PAGE.

40 Ejemplo 7: modulación de afinidad de anticuerpos anti-hCD47

(a) Anticuerpos Ka3, Ke8, Kc4

Se demostró que tres anticuerpos identificados durante el proceso de selección descrito en los Ejemplos anteriores eran específicos para CD47 humano y que podían bloquear la interacción entre CD47 y SIRPα se seleccionaron para la maduración de afinidad con el fin de aumentar su afinidad y potencia. Todos estos anticuerpos comparten la misma cadena pesada variable pero tienen diferentes cadenas livianas variables. Ka3 y Ke8 contienen una cadena liviana kappa (IGVK1-39 según la nomenclatura IMGT) mientras que Kc4 contiene una cadena liviana lambda (IGVL2-14). Se generaron varias bibliotecas de fagos que muestran variantes de scFv mediante la introducción de diversidad en el CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena liviana, mientras que la región variable de la cadena pesada se mantuvo sin modificar. Una biblioteca de 9×10^7 transformantes que cubren una diversidad teórica de 7×10^5 fue generado para Ka3; dos bibliotecas de 2×10^8 transformantes cada uno, cubriendo parcialmente una diversidad teórica de 2.4×10^9 se generaron para Ke8 y una biblioteca de 3.6×10^7 transformantes que cubren una diversidad teórica de 2.6×10^5 fue generado para Kc4. Estas bibliotecas se usaron para las selecciones de presentación en fagos como se describe en el Ejemplo 3, excepto que la rigurosidad de la selección se incrementó entre rondas al reducir la concentración de hCD47 entre diferentes rondas: se usaron 10 nM y 1 nM de hCD47 en la primera y segunda ronda de selección, respectivamente. Las variantes seleccionadas se seleccionaron para determinar la capacidad de inhibir la interacción entre hCD47 y SIRPα usando el ensayo descrito en el Ejemplo 4. Los clones positivos se formatearon luego como IgG y se caracterizaron como se describe en los siguientes Ejemplos. Estos esfuerzos de maduración por afinidad conducen a la identificación de los siguientes anticuerpos anti-VD47:

- Ke8H6; Ke86G9; Ke8A3; Ke8C4; Ke8F1; Ke8B7; Ke8G11; Ke8A8; Ke8A4; Ke8B2; Ke8C7; Ke8H3; Ke8A2; Ke8H5; Ke8G6; Ke8E8; Ke81A3; Ke81G9; Ke84G9; Ke8G2; Ke8F2
- Ka3G2; Ka3D3; Ka3A2; Ka3B2; Ka3C5; Ka3A3; Ka3H8; Ka3H3
- Kc4E2; Kc4F4; Kc4A1; Kc4C11; Kc4E10; Kc4B1; Kc4C3; Kc4A4; Kc4G11; Kc4G9

5 (b) Ingeniería de anticuerpos 5A3 para modulación de afinidad

La secuencia VL del anticuerpo anti-CD47 5A3 se diseñó para disminuir su afinidad hacia su objetivo. La secuencia 5A3-VL se alineó con su secuencia de línea germinal más cercana, la IGKV1-33 humana de acuerdo con la nomenclatura IMGT (Fig. 1). Usando esta alineación, se identificaron varios residuos en el CDRL1 y CDRL2 de 5A3 VL que no se conservan con la secuencia de la línea germinal. Algunos de estos aminoácidos fueron mutados para

10 alterar la afinidad de unión del anticuerpo. Los residuos del 5A3 CDRL3 también se cambiaron para modular la unión del anticuerpo mientras que al mismo tiempo se dirigía al mismo epítipo en CD47. Estas diferentes estrategias condujeron a la identificación de los candidatos 5A3-M3 y 5A3-M5.

Estas variantes se probaron primero en un ensayo de unión a CD47/SIRP α para determinar su potencia de bloqueo en comparación con el anticuerpo parental 5A3 (Figura 2). Los 5A3-M3 y 5A3-M5 son menos potentes para inhibir la

15 interacción entre CD47 y SIRP α que 5A3 con 5A3-M5 mostrando el perfil de potencia de inhibición más débil.

La afinidad de estas variantes por el CD47 humano se evaluó mediante tecnología de resonancia de plasmón superficial. La K_D de los anticuerpos 5A3, 5A3-M3 y 5A3-M5 son aproximadamente 2.36E-08, 5.60E-08 y 2.84E-06 M, respectivamente. Estos datos confirmaron que las variantes 5A3 se unen a CD47 con una afinidad más baja en comparación con el anticuerpo parental y que el 5A3-M5 tiene la afinidad más débil por el CD47 humano, mientras

20 que el 5A3-M3 tiene una afinidad intermedia.

Ejemplo 8: Caracterización de anticuerpos CD47

Unión de anticuerpos CD47 a células CHO transfectadas con huCD47

La especificidad de los anticuerpos monoclonales CD47 (Mabs) se demostró por citometría de flujo usando células CHO transfectadas de manera estable con CD47 humano (células CHO-huCD47). Las células CHO no transfectadas se usaron como control. En resumen, los Mabs CD47 purificados se incubaron con células CHO-huCD47 a una concentración final de 10 μ g/ml durante 30 minutos. Después de dos lavados, los anticuerpos CD47 unidos se detectaron usando un anticuerpo secundario Fc anti-humano conjugado con Cy-5 (biociencias BD). La

25 Figura 3 muestra una unión significativa de MAb de CD47 a células CHO transfectadas con hu-CD47, pero ninguna unión (o unión a nivel de fondo) a células CHO no transfectadas, lo que demuestra la especificidad de los MAb de CD47 de la presente invención.

Unión de anticuerpos CD47 a células HEK293-P

La especificidad de los CD47 Mabs se confirmó adicionalmente en un experimento usando células HEK293-P con una anulación del gen CD47 mediado por ARNs. Las células HEK293-P (células Peak) se derivaron de células de riñón embrionario humano y expresan niveles bajos a moderados de CD47. Se ha generado una variante de células Peak deficiente en CD47 mediante la transfección estable de ellas con ARNip específico para el gen CD47. La expresión de la superficie celular del antígeno CD47 se reduce en estas células PEAK derribadas CD47 en más del 85% (datos no mostrados). La Figura 4 demuestra la unión de Mabs CD47 seleccionados a células Peak no transfectadas y a células Peak derribadas CD47. La unión de Mabs CD47 a células Peak transfectadas con ARNip CD47 se reduce significativamente, confirmando así su especificidad de antígeno.

35

40 Reactividad cruzada de anticuerpos CD47 con cynomolgus CD47; Unión de anticuerpos CD47 a células T CD4 + humanas y de cynomolgus

La citometría de flujo probó la capacidad de los anticuerpos monoclonales CD47 de la presente invención de reaccionar de forma cruzada con el mono cynomolgus CD47 nativo. La unión de los anticuerpos CD47 a los linfocitos T CD4-positivos de cynomolgus presentes en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se comparó con la unión a la población de células humanas correspondiente. En resumen, se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) cynomolgus de Ricerca Biosciences. Los PBMC humanos se aislaron de una capa leucocitaria usando tubos de Ficoll CPT (Beckton y Dickinson). Para el análisis de citometría de flujo, las PBMC se incubaron previamente con el reactivo de bloqueo Fc γ R (Miltenyi Biotech.) Durante 20 minutos para bloquear los receptores gamma Fc antes de la adición de anticuerpos CD47 (concentración final de 0,005 mg/ml). Después de un período de incubación de 30 minutos, las células se lavaron y se hicieron reaccionar con anticuerpo anti-CD4 humano conjugado con PE (clon L200, BD Pharmingen diluido 1/100) y anticuerpo Fc humano-cabra conjugado con FMAT Blue (Jackson Immuno Research, 109-005 -098). La MFI para la unión a CD47 (FL4) se determinó luego por citometría de flujo en la población positiva para CD4 + (activada en FL2). Como se muestra en la Figura 5, los anticuerpos monoclonales CD47 de la presente invención se unen al CD47 humano nativo y reaccionan de forma cruzada con el cynomolgus CD47.

45

50

55

Actividad de bloqueo de SIRPα de anticuerpos CD47

La actividad de bloqueo de SIRPα de CD47 se determinó en el ensayo de unión competitiva CD47-SIRPα. Los experimentos de dosis-respuesta con CD47 Mabs permitieron determinar un valor IC50 para cada uno de los CD47 MAb de la presente invención. En resumen, las células CHO transfectadas con CD47 humano se incubaron con SIRPα humano soluble marcado con His (concentración final, 200 ng/ml) y concentraciones crecientes de CD47 Mab (3,3 pM a 330 nM, por cuadruplicado). La detección de SIRPα unido fue como se describe en ejemplo 4. La Figura 6 muestra la potencia de los CD47 Mabs para bloquear la interacción CD47-SIRPα, representada por los valores IC50. Los CD47 Mabs se agrupan por familia y se clasifican de mayor a menor potencia. Su actividad neutralizante se comparó con el anticuerpo CD47 B6H12 disponible comercialmente. Es evidente a partir de la figura 6 que las potencias neutralizantes de los Mabs CD47 de la presente invención varían en un amplio intervalo.

Actividad de hemaglutinación de anticuerpos CD47

La Figura 7 demuestra que los Mabs CD47 de alta afinidad de las familias 5A3, Ke8 y Ka3 inducen la hemaglutinación; en contraste con las otras tres familias, los anticuerpos de la familia Kc4 probados en este experimento no parecen inducir la hemaglutinación, incluso la que se une fuertemente a CD47 e inhibe potentemente la interacción CD47-SIRPα.

Se probó la capacidad de los MAb de CD47 para inducir la agrupación homotípica de eritrocitos (hemaglutinación). Se diluyeron 10 microlitros de sangre entera humana en 40 microlitros de solución de anticuerpo en PBS a diferentes concentraciones (rango: 0,003 microg/ml a 50 microg/ml de concentración final de Mab) en placas de 96 pocillos de fondo plano. La mezcla de sangre-anticuerpo se incubó O/N a 37 °C sin agitar. Al final de la incubación, las placas se agitaron manualmente, se inclinaron a aproximadamente 30 °C y se dejaron reposar durante aproximadamente 10 minutos.

La evidencia de hemaglutinación se demuestra mediante la formación de un depósito agrupado, en forma de media luna en el fondo alrededor del borde inferior del pozo. Todos menos los anticuerpos CD47 de afinidad más baja de las familias 5A3, Ke8 y Ka3 (específicamente, 5A3M5, Ke8A3, Ka3A3) causaron hemaglutinación. En contraste, los anticuerpos CD47 de la familia Kc4 no causaron hemaglutinación, incluso los de mayor afinidad (Kc4E2, Kc4F4).

Ejemplo 9: maduración por afinidad de anticuerpos CD19

(a) Anticuerpo B7

Entre los anticuerpos identificados durante el proceso de selección descrito en los Ejemplos anteriores, B7 se seleccionó para la maduración por afinidad con el fin de aumentar su afinidad por hCD19. El candidato B7 contiene una cadena liviana lambda (IGLV6-57) y se generaron varias bibliotecas de fagos que muestran variantes de scFv al introducir diversidad en el CDR1, CDR2 y CDR3 de la región de cadena liviana variable mientras que la región variable de cadena pesada se mantuvo sin modificar. Se utilizaron diferentes estrategias de diversificación para generar 20 bibliotecas que comprenden un total de 2×10^9 transformantes que cubren parcialmente una diversidad teórica de 4×10^{12} .

(b) Anticuerpo L7B7_D11

El anticuerpo D11 se identificó durante la maduración de afinidad de B7 descrita anteriormente y se une a hCD19 con una afinidad más alta que el anticuerpo parental B7. Este anticuerpo se seleccionó para una segunda ronda de maduración por afinidad de su cadena liviana. Un total de 6 bibliotecas que comprenden 2.8×10^9 transformantes que cubren parcialmente una diversidad teórica de 4×10^9 se generaron y se usaron para las selecciones de presentación en fagos como se describe anteriormente, excepto que se usó InM de hCD19 para cada ronda de selección. Esta segunda ronda de maduración por afinidad condujo a la identificación de los siguientes anticuerpos con y mejor unión a CD19: L7B7_C2; L7B7_A6; L7B7_B11; L7B7_C6 y L7B7_C9

Ejemplo 10: Expresión y purificación de anticuerpos biespecíficos que llevan una cadena liviana Lambda y Kappa.

La expresión simultánea de una cadena pesada y dos cadenas livianas en la misma célula puede conducir al ensamblaje de tres anticuerpos diferentes. La expresión simultánea se puede lograr de diferentes maneras, como la transfección de múltiples vectores que expresan una de las cadenas para ser coexpresadas o mediante el uso de vectores que conducen la expresión de múltiples genes. Se generó previamente un vector pNovi kHL para permitir la coexpresión de una cadena pesada, una cadena liviana Kappa y una cadena liviana Lambda como se describe en US 2012/0184716 y WO 2012/023053. La expresión de los tres genes es impulsada por promotores de citomegalovirus humanos (hCMV) y el vector también contiene un gen de glutamina sintetasa (GS) que permite la selección y el establecimiento de líneas celulares estables. El gen VH y VL de la IgGλ anti-hCD19 o la IgGκ anti-hCD47 se clonó en el vector pNovi kHL, para la expresión transitoria en células de mamífero. Las células pico se cultivaron en placas de 6 pocillos a una concentración de 6×10^5 células por pocillo en 2 ml de medio de cultivo que contiene suero fetal bovino. Se transfectaron 2 µg de ADN plasmídico en las células usando el reactivo de transfección TransIT-LT1 (Mirus) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La concentración de anticuerpos en el sobrenadante de células transfectadas que contiene suero se midió en varios puntos de tiempo durante la

producción usando la tecnología de Interferometría de Biocapa (BLI). Se utilizaron un instrumento OctetRED96 y biosensores de proteína A para la cuantificación (Pall, Basilea, Suiza). Se usaron 200 µL de sobrenadante para determinar la concentración de IgG; Los biosensores se acondicionaron previamente y se regeneraron usando glicina 10 mM de pH 1,7 y se prepararon calibradores de IgG diluidos en medio celular PEAK acondicionado para la generación de curva estándar. Las concentraciones se determinaron usando la ecuación de curva estándar Y ponderada de respuesta a dosis de 5PL y una ecuación de tasa de unión de pendiente inicial. Según la concentración de anticuerpos, los sobrenadantes se recogieron de 7 a 10 días después de la transfección y se clarificaron por centrifugación a 1300 g durante 10 min. El proceso de purificación estuvo compuesto por tres pasos de afinidad. Primero, la matriz de afinidad CaptureSelect™ IgG-CH1 (Life Technologies, Zug, Suiza) se lavó con PBS y luego se añadió al sobrenadante clarificado. Después de la incubación durante la noche a + 4°C, los sobrenadantes se centrifugaron a 1000 g durante 10 minutos, el flujo se almacenó y la resina se lavó dos veces con PBS. Luego, la resina se transfirió a columnas giratorias y se usó una solución que contenía glicina 50 mM a pH 2,7 para la elución. Se generaron varias fracciones de elución, se agruparon y desalaron contra PBS usando unidades de filtro Ultra Centrifugal Amicon® de 50 kDa (Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). El producto final, que contenía IgG humanas totales del sobrenadante, se cuantificó usando un espectrofotómetro Nanodrop (NanoDrop Technologies, Wilmington, DE) y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente y 20 rpm con el volumen apropiado de afinidad CaptureSelect™ LC-kappa (Hu) matriz (Life Technologies, Zug, Suiza). Los pasos de incubación, recuperación de resina, elución y desalación se realizaron como se describió anteriormente. El último paso de purificación por afinidad se realizó utilizando la matriz de afinidad CaptureSelect™ LC-lambda (Hu) (Life Technologies, Zug, Suiza) aplicando el mismo proceso que para las dos purificaciones anteriores. El producto final se cuantificó utilizando Nanodrop. Los anticuerpos biespecíficos purificados se analizaron por electroforesis en condiciones desnaturalizantes y reductoras. El bioanalizador Agilent 2100 se usó con el kit Protein 80 como lo describe el fabricante (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE. UU.). Se mezclaron 4 µL de muestras purificadas con regulador de muestra suplementado con ditiotreitol (DTT; Sigma Aldrich, St. Louis, MO). Las muestras se calentaron a 95 °C durante 5 minutos y luego se cargaron en el chip. Todas las muestras se analizaron para detectar la contaminación por endotoxinas utilizando la prueba de lisado de amebocitos de Limulus (LAL; Charles River Laboratories, Wilmington, MA).

Ejemplo 11: Caracterización de anticuerpos monovalentes y biespecíficos.

Los anticuerpos biespecíficos de doble orientación se unen a dos antígenos diferentes en la superficie de la misma célula. La unión simultánea de los dos brazos de anticuerpos a dos antígenos en la superficie de la célula (denominada cocompromiso) da como resultado un aumento aditivo o sinérgico de la afinidad debido al mecanismo de avidéz. Como consecuencia, el compromiso conjunto confiere una alta selectividad hacia las células que expresan ambos antígenos en comparación con las células que expresan un solo antígeno. Además, las afinidades de los dos brazos de un anticuerpo biespecífico con sus objetivos respectivos pueden establecerse de manera que la unión a las células diana sea impulsada principalmente por uno de los brazos de anticuerpos. Por ejemplo, un cuerpo κλ de doble objetivo compuesto de un brazo que se une con alta afinidad a un antígeno asociado a tumor (TAA), por ejemplo CD19, y un segundo brazo que se une con menor afinidad a CD47, pero suficiente para inhibir CD47/SIRPα Co-compromiso TAA: debería permitir la inhibición preferencial de CD47 en el cáncer frente a las células normales. Los experimentos descritos a continuación (Figuras 9 a 13) comparan la afinidad de unión, la potencia de neutralización de CD47-SIRPα y la actividad de destrucción de células tumorales del cuerpo κλ biespecífico de CD47xCD19 y el anticuerpo monovalente correspondiente, es decir, que tienen el mismo brazo de unión a CD47 más un brazo "ficticio" no vinculante.

Unión de anticuerpos monovalentes y biespecíficos a líneas celulares B

Para demostrar que la unión de los cuerpos κλ de CD47xCD19 a las células diana depende de CD19, se realizó una serie de experimentos FACS que compararon la unión de los cuerpos κλ de CD47xCD19 con sus contrapartes monovalentes. Se utilizaron dos tipos de células, una línea celular de linfoma de Burkitt CD19-positiva Raji (que expresa aproximadamente 65,000 moléculas CD47 por célula) y la línea celular CD19-negativa B-NHL DS-1 (que expresa aproximadamente 150,000 moléculas CD47 por célula) como control. Las Figuras 9A-9C demuestran que un cuerpo κλ CD47xCD19 se une a los dos objetivos en la superficie de las células Raji. Esto se muestra mediante (i) mayor afinidad por las células Raji en comparación con las células DS-1 y (ii) mayor afinidad del cuerpo CD47xCD19 κλ en comparación con el anticuerpo monovalente CD47, observado con células Raji pero no con células DS-1. Una comparación de los perfiles de FACS generados con la unión del anticuerpo monovalente CD19, el anticuerpo monovalente CD47 y el cuerpo CD47xCD19 κλ a las células Raji demuestra claramente que la unión del CD47xCD19 κλ a las células diana está impulsada principalmente por el brazo CD 19.

Actividad de bloqueo de SIRPα de anticuerpos monovalentes y biespecíficos

Otra serie de experimentos proporciona una prueba adicional de cocompromiso de CD19 y CD47 en la superficie de la célula diana al mostrar que la neutralización de la interacción CD47-SIRPα por los cuerpos CD47xCD19 κλ depende de CD19. En este experimento, la actividad de los cuerpos CD47xCD19 κλ y los anticuerpos monovalentes correspondientes se probó en el ensayo de inhibición de CD47-SIRPα como se describe en el Ejemplo 4. La Figura 10 muestra que los cuerpos CD47xCD19 κλ inhibieron la interacción CD47-SIRPα en células Raji con una concentración significativamente mayor potencia que los correspondientes anticuerpos monovalentes CD47. La

neutralización eficiente de la interacción CD47-SIRP α requirió la participación conjunta de CD19. Los valores de CI50 obtenidos con BsAbs de CD47xCD19 son de 20 a 1000x menores que los valores obtenidos con el anticuerpo monovalente de CD47 correspondiente (véase la Tabla 4).

Tabla 4: valores IC50 de anticuerpos monovalentes y biespecíficos CD47

	Ensayo IC50 CD47-SIRP α (Raji)		
Brazo CD47	CD47xCD19 BsAb [nM]	CD47 monovalente [nM]	Relación monovalente/BsAb
5A3M3	0.031	13	419
5A3M4	0.36	400	1111
Ke8G11	0.066	1.2	18
Ke8C4	0.12	13	108
Ke8A3	1.1	>500	>500
Ka3G2	0.11	5.1	46
Ka3	0.32	6.7	21
Ka3H3	0.71	44	62

5

Ejemplo 12: ADCC mediado por anticuerpos biespecíficos es dependiente de CD19.

La capacidad de los cuerpos $\kappa\lambda$ de doble objetivo para cocomprometer CD47 y CD19 da como resultado un aumento significativo en la afinidad de unión a células positivas para CD19 y en la neutralización dependiente de CD19 de la interacción CD47-SIRP α . Esto, a su vez, se traduce en una destrucción eficaz y selectiva de células cancerosas

10

mediada por el cuerpo $\kappa\lambda$ de CD47xCD19, como se demuestra en los experimentos de ADCC y ADCP descritos en este y el siguiente ejemplo.

Los ensayos de ADCC se realizaron con PBMC humanas no fraccionadas y células diana de linfoma de células B Raji o Ramos. Los experimentos de dosis-respuesta mostrados en la Figura 11 demuestran que los cuerpos CD47xCD19 $\kappa\lambda$ proporcionados en este documento matan las células de linfoma de células B de una manera más

15

eficiente que los anticuerpos monovalentes de CD47 correspondientes. El ADCC eficiente, por lo tanto, depende de la participación conjunta de CD19. La Figura 11C muestra que la eficacia de ADCC con los cuerpos CD47xCD19 $\kappa\lambda$ es comparable al rituximab y que es significativamente mayor que con el CD19 Mab C2.

Ejemplo 13: El ADCP mediado por anticuerpos biespecíficos depende de CD19

La Figura 12 demuestra que los BsAbs CD47xCD19 proporcionados en el presente documento fagocitan a las células CD19 positivas de una manera dependiente de CD19, ya que los anticuerpos monovalentes CD47 correspondientes son mucho menos eficientes (si los hay).

20

Los experimentos de ADCP se realizaron con macrófagos humanos diferenciados de monocitos de sangre periférica y Raji como células diana. Los macrófagos se incubaron conjuntamente con células Raji marcadas con CFSE (efecto: relación objetivo 1:5) durante 2,5 horas a 37 °C en presencia de concentraciones crecientes de anticuerpos biespecíficos o monovalentes. Al final del período de incubación, se agregaron anticuerpos anti-CD14 biotinilados humanos y Strep-Cy5 para marcar los macrófagos. Las células se lavaron y se sometieron a análisis FACS. La fagocitosis se evidenció por eventos doble positivos.

25

Los experimentos de dosis-respuesta que se muestran en la Figura 12 demuestran que los cuerpos $\kappa\lambda$ CD47xCD19 son más potentes que los anticuerpos monovalentes CD47 correspondientes. ADCC eficiente, por lo tanto, depende de la participación conjunta de CD19. El cocompromiso de CD19 por el anticuerpo biespecífico impulsa la eficacia. Además, los experimentos que se muestran en la Figura 12 confirman que el bloqueo de CD47 es necesario para obtener un ADCP eficiente, ya que el CD19 Mab C2, que une las células diana con alta afinidad, no induce fagocitosis significativa.

30

Ejemplo 14: Actividad antitumoral in vivo de anticuerpos biespecíficos

La actividad antitumoral de un cuerpo κ CD47xCD19 se evaluó en un modelo de linfoma Raji. 2)10⁶ Las células Raji se implantaron por vía subcutánea en ratones NOD/SCID. Los volúmenes tumorales se midieron 3 veces por semana. Después de que el injerto tumoral alcanzó 0.1 cm³, los ratones se aleatorizaron en 5 grupos (5 ratones por grupo) y se inició el tratamiento con anticuerpos. Este experimento comparó el efecto de Ka3xD11 de cuerpo κ CD47xCD19 con el efecto del anticuerpo monovalente Ka3 y dos Mabs de control positivo, el CD47 Mab B6H12 y el rituximab. Se inyectó el anticuerpo i.p. tres veces por semana hasta el final del experimento (d25). Rituximab se administró a 200 μ g por ratón por inyección. Todos los demás anticuerpos se administraron a 400/ μ g por ratón por inyección.

- 10 Como se muestra en la Figura 13, la eficacia del Ka3xD11 de cuerpo κ CD47xCD19 es similar a B6H12 que se sabe que se une fuertemente a CD47, bloquea la interacción CD47-SIRP α y suprime el crecimiento tumoral en este modelo de linfoma. Es de destacar que la eficacia del cuerpo κ CD47xCD19 también fue comparable a la eficacia de rituximab. El anticuerpo monovalente CD47 fue claramente menos eficaz que el cuerpo κ biespecífico CD47xCD19, lo que demuestra que la erradicación del tumor depende de CD19.

15 Ejemplo 15: unión del anticuerpo CD47 a los eritrocitos

Con más de 5 mil millones de células por ml de sangre y 25,000 moléculas CD47 por célula, los eritrocitos representan potencialmente el principal sumidero de antígeno para los anticuerpos de unión a CD47. Para evaluar el efecto de la adsorción de eritrocitos, los anticuerpos CD47 se incubaron con sangre completa. Después de la incubación, la fracción de anticuerpos CD47 restantes en el plasma se determinó por ELISA.

- 20 En resumen, se mezclaron 200 μ l de sangre completa que contenía un anticoagulante con 20 μ l de anticuerpo (110 μ l/ml en PBS) y se incubaron durante 30 minutos a 37 °C con agitación. El plasma se separó luego de las células mediante centrifugación, y la concentración de anticuerpo no unido se determinó mediante ELISA. Para cada anticuerpo probado, los resultados obtenidos se compararon con el control, es decir, el mismo anticuerpo añadido directamente al plasma, y se normalizó contra las IgG no vinculantes probadas en paralelo.

- 25 La Figura 14 demuestra que los anticuerpos CD47 de alta y moderada afinidad se adsorben eficientemente en los eritrocitos. Sin embargo, en el caso de BsAbs, este fenómeno se limita a moléculas que tienen brazos CD47 de alta afinidad, como 5A3. Esto sugiere que, en general, los BsAbs son menos propensos a la adsorción de eritrocitos y TMDD que los CD47 Mabs.

Listado de secuencias

30

<110> NovImmune S.A.

<120> ANTICUERPOS ANTI-CD47 Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

<130> JWJ02144EP

<140> PCT/IB2013 /003164

35

<141> 2013-12-03

<150> US 61/732,452

<151> 2012-12-03

<150> US 61/816,788

<151> 2013-04-28

40

<150> US 61/863,106

<151> 2013-08-07

<150> US 61/881,523

<151> 2013-09-24

<150> US 61/898,710

45

<151> 2013-11-01

<160> 287

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 1338

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena pesada común

<400> 1

gaggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctgggggggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	caccttttagc	agctatgcca	tgagctgggt	ccgccaggct	120
ccaggaagc	ggctggagtg	ggtctcagct	attagtggta	gtggtagtag	cacatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaata	acagcctgag	agccgaggac	acggccgtat	attactgtgc	gaaaagttat	300
ggtgcttttg	actactgggg	ccaggaacc	ctggtcacag	tctcgagcgc	ctccaccaag	360
ggcccatcgg	tcttccccct	ggcaccctcc	tccaagagca	cctctggggg	cacagcggcc	420
ctgggctgcc	tggtcaagga	ctacttcccc	gaaccgggtg	cagtctcgtg	gaactcagga	480
gccctgacca	gcggcgtgca	cacottcccc	gctgtcctac	agtcctcagg	actctactcc	540
ctcagcagcg	tggtgactgt	gccctccagc	agcttgggca	cccagacctc	catctgcaac	600
gtgaatcaca	agcccagcaa	caccaaggtg	gacaagagag	ttgagcccaa	atcttgtgac	660
aaaactcaca	catgcccacc	gtgccagca	cctgaactcc	tggggggacc	gtcagtcctc	720
ctcttcccc	caaaacccaa	ggacaccctc	atgatctccc	ggaccctga	ggtcacatgc	780
gtggtggtgg	acgtgagcca	cgaagaccct	gaggtcaagt	tcaactggta	cgtggacggc	840
gtggaggtgc	ataatgcaa	gacaaagccg	cgggaggagc	agtacaacag	cacgtaccgt	900
gtggtcagcg	tcctcaccgt	cctgcaccag	gactggctga	atggcaagga	gtacaagtgc	960
aaggtctcca	acaaagccct	cccagcccc	atcgagaaaa	ccatctccaa	agccaaaggg	1020
cagccccgag	aaccacaggt	gtataccctg	cccccatctc	gggaggagat	gaccaagaac	1080
caggtcagcc	tgacttgcct	ggtcaaaggc	ttctatccca	gcgacatcgc	cgtggagtgg	1140
gagagcaacg	ggcagccgga	gaacaactac	aagaccacgc	ctcccgtgct	ggactccgac	1200
ggctccttct	tcctctatag	caagctcacc	gtggacaagt	ccaggtggca	gcaggggaac	1260
gtcttctcat	gctccgtgat	gcatgaggct	ctgcacaacc	actacacgca	gaagagcctc	1320
10	tcctgtctc	cggttaa				1338

<210> 2

<211> 445

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena pesada común

<400> 2

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr 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 Lys Ser Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

5

ES 2 784 631 T3

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

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

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

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

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

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

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

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

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

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

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

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

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

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

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

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370

375

380

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 3

<211> 648

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 5A3

<400> 3

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtc ggacattaat aagtatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacggt gcatccaggt tggaaacagg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatatta ctgtcagcag aagcaccccc gggggccgag gaccttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgogaagt caccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa 648

10 <210> 4

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> cadena liviana kappa anti-CD47 5A3

<400> 4

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
 20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Gly Pro
 85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 5

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> cadena liviana kappa anti-CD47 5A3-M4

<400> 5

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc aggcgagtca ggacattaat aagtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacggt gcatccaggt tggaaacagg ggtcccatca	180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagatattg caacatatta ctgtcagcag aagcaccccc ggaacccgag gaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggcctaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccttg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 6

<211> 215

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 5A3-M4

<400> 6

ES 2 784 631 T3

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Asn Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 7

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa 5A3-M3 anti-CD47

5 <400> 7

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc aggcgagtc gtccattagt agttatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacgct gcatcctcgt tggaaacagg ggtcccatca	180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagatattg caacatatta ctgtcagcag aagcaccccc gggggccgag gaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggcctaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgogaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 8

<211> 215

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa 5A3-M3 anti-CD47

<400> 8

ES 2 784 631 T3

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

<210> 9

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> cadena liviana kappa 5A3-M5 anti-CD47

<400> 9

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc aggcgagtc ggacattaat aagtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacggt gcatccaggt tggaaacagg ggtcccatca	180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagatattg caacatatta ctgtcagcag aagcaccccc ggtacccgag gaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggcctaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccttg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 10

<211> 215

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa 5A3-M5 anti-CD47

<400> 10

ES 2 784 631 T3

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Tyr Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 11

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Ke8

5 <400> 11

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag ttccacaagc ggcggccgca gaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggcctaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccttg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgogaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 12

<211> 215

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Ke8

<400> 12

ES 2 784 631 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe His Lys Arg Arg Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 13

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8H5 anti-CD47

5 <400> 13

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgcg aggtatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag ttccataagc gtgcgccgca gaccttcggc      300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc      420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc      480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg      540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgogaagt caccatcag      600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa      648

```

<210> 14

<211> 215

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8H5 anti-CD47

<400> 14

```

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
10              55              60

```


Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe His Lys Arg Ala Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 15

<211> 648

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8B2 anti-CD47

<400> 15

ES 2 784 631 T3

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattggt aagtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgcg gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aagcaccgcg gtgccccgcg gaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctcg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 16

<211> 215

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8B2 anti-CD47

<400> 16

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Ala Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 17

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8A2 anti-CD47

5 <400> 17

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgat aggtatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aagcatcccc gtgggcccag gaccttcggc      300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc      420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc      480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg      540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgogaagt caccatcag      600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa      648

```

<210> 18

<211> 215

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8A2 anti-CD47

<400> 18

```

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

```

ES 2 784 631 T3

35

40

45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Gly Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 19

<211> 648

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8E8 anti-CD47

<400> 19

ES 2 784 631 T3

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc aggcgagtc ggacattaat aagtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aagcatcccc gtggcccgcg gaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 20

<211> 215

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8E8 anti-CD47

<400> 20

ES 2 784 631 T3

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Gly Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 21

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> cadena liviana kappa Ke8H3 anti-CD47

<400> 21

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattaat aggtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcacccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aagcatccgc gtgggcccag gaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccttg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 22

<211> 215

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8H3 anti-CD47

<400> 22

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

ES 2 784 631 T3

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

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

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Gly Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 23

<211> 648

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8G6 anti-CD47

<400> 23

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattggg aggtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcatccgc gtgcgccgaa gaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

5 <210> 24

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> cadena liviana kappa Ke8G6 anti-CD47

<400> 24

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met His Pro Arg Ala Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 25

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8A3 anti-CD47

5 <400> 25

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggtaagtca gagcattagt aagtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aggcaccccc gtgggcccag caccctcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcttgct gaataacttc	420
tatcccagag aggcctaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgogaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 26

<211> 215

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8A3 anti-CD47

<400> 26

ES 2 784 631 T3

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

<210> 27

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> cadena liviana kappa anti-CD47 Ke81A3

<400> 27

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc aggcgagtc ggacattaat aggtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aggcacccgc gtgccccgcg gaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggcctaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccttg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 28

<211> 215

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Ke81A3

<400> 28

ES 2 784 631 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg His Pro Arg Ala Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 29

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8A8 anti-CD47

5 <400> 29

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagt aagtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcatccgc gtgcgccgaa gaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgogaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 30

<211> 215

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8A8 anti-CD47

<400> 30

ES 2 784 631 T3

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met His Pro Arg Ala Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 31

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8C7 anti-CD47

5 <400> 31

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc aggcgagtc ggacattaat aggtatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag cgccatccgc gtggcccgag gaccttcggc      300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc      420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc      480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg      540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgogaagt caccatcag      600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa      648

```

<210> 32

<211> 215

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8C7 anti-CD47

<400> 32

```

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60

```

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg His Pro Arg Gly Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 33

<211> 648

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Ke8G2

<400> 33

ES 2 784 631 T3

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattggt aggtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgcg gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aagcatcccc gtgcgccgag gaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctcg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 34

<211> 215

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Ke8G2

<400> 34

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Ala Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 35

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Ke81G9

5 <400> 35

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgat aagtatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgcg gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag cggcataagc gttccccgca gaccttcggc      300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc      420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc      480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg      540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag      600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa      648

```

<210> 36

<211> 215

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Ke81G9

<400> 36

```

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

```

ES 2 784 631 T3

35

40

45

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg His Lys Arg Ser Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 37

<211> 648

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8F2 anti-CD47

<400> 37

ES 2 784 631 T3

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgat aagtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aagcatccgc gtgcgcgcgc gaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 38

<211> 215

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8F2 anti-CD47

<400> 38

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Ala Pro
 85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> cadena liviana kappa anti-CD47 Ke8B7

<400> 39

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattggg aagtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcatccgc gtagcccgaa gaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccttg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 40

<211> 215

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Ke8B7

<400> 40

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

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

<210> 41

<211> 648

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8C4 anti-CD47

<400> 41

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagt aggtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcatccgc gtgggccgaa gaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

5 <210> 42

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> cadena liviana kappa Ke8C4 anti-CD47

<400> 42

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met His Pro Arg Gly Pro
 85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 43

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8F1 anti-CD47

5 <400> 43

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgct tcttatgtaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccggtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag ttccataagc gtcggccgca gaccttcggc      300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcttgct gaataacttc      420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc      480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccttg      540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgogaagt caccatcag      600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa      648

```

<210> 44

<211> 215

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8F1 anti-CD47

<400> 44

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe His Lys Arg Arg Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 45

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> cadena liviana kappa anti-CD47 Ke8G11

<400> 45

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattggg aggtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcatccgc gtgggcccga gaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccttg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 46

<211> 215

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Ke8G11

<400> 46

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met His Pro Arg Gly Pro
 85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 47

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Ke8H6

5 <400> 47

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagt aagtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aggcacccgc gtggggccgcg caccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggcctaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccttg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgogaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 48

<211> 215

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Ke8H6

<400> 48

ES 2 784 631 T3

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg His Pro Arg Gly Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 49

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke84G9 anti-CD47

5 <400> 49

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagt aagtatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aagcatccgc gtagcccgcg gaccttcggc      300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc      420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc      480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg      540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgogaagt caccatcag      600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa      648

```

<210> 50

<211> 215

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke84G9 anti-CD47

<400> 50

```

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
10              55              60

```

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Ser Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 51

<211> 648

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8A4 anti-CD47

<400> 51

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgct aagtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag ttccataagc gtagcccgca gaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctcg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 52

<211> 215

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ke8A4 anti-CD47

<400> 52

ES 2 784 631 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe His Lys Arg Ser Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 53

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Ke86G9

5 <400> 53

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagt aagtatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataat gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aggcacccgc gtggggccgac caccttcggc      300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc      420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc      480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacccctg      540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgogaagt caccatcag      600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa      648

```

<210> 54

<211> 215

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Ke86G9

<400> 54

```

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

```


ES 2 784 631 T3

35

40

45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg His Pro Arg Gly Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 55

<211> 648

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana Kappa Ka3 anti-CD47

<400> 55

ES 2 784 631 T3

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcacccgc gcgccccgaa gaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 56

<211> 215

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana Kappa Ka3 anti-CD47

<400> 56

ES 2 784 631 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met His Pro Arg Ala Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 57

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> cadena liviana kappa Ka3A2 anti-CD47

<400> 57

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagt aagtatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcatcctc gctcgccgaa aaccttcggc      300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc      420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc      480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccttg      540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag      600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa      648

```

<210> 58

<211> 215

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ka3A2 anti-CD47

<400> 58

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

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

<210> 59

<211> 648

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ka3H3 anti-CD47

<400> 59

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc aggcgagtc ggacattgct aagtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccgctt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcatcctc gctcgccgaa aaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgctac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

5 <210> 60

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> cadena liviana kappa Ka3H3 anti-CD47

<400> 60

ES 2 784 631 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 61

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ka3A3 anti-CD47

5 <400> 61

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgct agttatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgcg gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcatcctc gcgcgccgaa aaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcttgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgogaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 62

<211> 215

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ka3A3 anti-CD47

<400> 62

ES 2 784 631 T3

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

<210> 63

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> cadena liviana kappa Ka3H8 anti-CD47

<400> 63

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgcg agttatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgcg gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcatcctc gctcgccgaa aaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccttg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 64

<211> 215

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ka3H8 anti-CD47

<400> 64

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 65

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ka3B2 anti-CD47

5 <400> 65

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gaacattggt aagtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatagt gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcacctc gcgcgccgaa aaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgogaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 66

<211> 215

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ka3B2 anti-CD47

<400> 66

ES 2 784 631 T3

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met His Pro Arg Ala Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 67

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ka3C5 anti-CD47

5 <400> 67

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagt aggtatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct gcatcctctt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcatcctc gcgccccgaa aaccttcggc      300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc      420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc      480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctcg      540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag      600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa      648

```

<210> 68

<211> 215

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ka3C5 anti-CD47

<400> 68

```

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60

```

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met His Pro Arg Ala Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 69

<211> 648

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ka3G2 anti-CD47

<400> 69

ES 2 784 631 T3

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgat aagtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcatcctc gcggggccgaa aaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctcg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa	648

<210> 70

<211> 215

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ka3G2 anti-CD47

<400> 70

ES 2 784 631 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met His Pro Arg Gly Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 71

<211> 648

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ka3D3 anti-CD47

5 <400> 71

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattggg aagtatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcatcctc gcgcgccgaa aaccttcggc      300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc      420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc      480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctcg      540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag      600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttaa      648

```

<210> 72

<211> 215

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa Ka3D3 anti-CD47

<400> 72

```

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

```

ES 2 784 631 T3

35

40

45

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met His Pro Arg Ala Pro
85 90 95

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 73

<211> 654

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana Kappa Kc4 anti-CD47

<400> 73

ES 2 784 631 T3

cagtctgccc tgactcagcc tgccctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc	60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt gggtataact atgtctcctg gtaccaacag	120
caccagga aagccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc ctcaggggtt	180
tctaactgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggtc	240
caggctgagg acgaggtga ttattactgc agctcatatg attggtggtt ccgccccaa	300
gtgttcggcg gagggacca gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc ccctcggtc	360
actctgttcc cgccctcctc tgaggagctt caagccaaca aggccacact ggtgtgtctc	420
ataagtgact tctaccggg agccgtgaca gtggcttga aagcagatag cagccccgtc	480
aaggcgggag tggagaccac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta cgcggccagc	540
agctatctga gcctgacgcc tgagcagtg aagtcacaca gaagctacag ctgccaggtc	600
acgcatgaag ggagcaccgt ggagaagaca gtggcccta cagaatgttc ataa	654

<210> 74

<211> 217

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana Kapa Kc4 anti-CD47

<400> 74

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

<210> 75

<211> 654

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

5 <223> cadena liviana kappa anti-CD47 Kc4G11

<400> 75

cagtcctgccc	tgactcagcc	tgccctccgtg	tctgggtctc	ctggacagtc	gatcaccatc	60
tcctgcactg	gaaccagcag	tgacgttggg	aaggcgaact	atgtctcctg	gtaccaacag	120
cacccaggca	aagcccccaa	actcatgatt	tataaggata	gtgatcggcc	ctcagggggtt	180
tctaatacgct	tctctggctc	caagtctggc	aacacggcct	ccctgaccat	ctctggggctc	240
caggctgagg	acgaggctga	ttattactgc	agctcatatg	attggtggtt	ccgcccccaag	300
gtgttcggcg	gagggaccaa	gctgaccgtc	ctaggtcagc	ccaaggctgc	cccctcggtc	360
actctgttcc	cgccctcctc	tgaggagctt	caagccaaca	aggccacact	ggtgtgtctc	420
ataagtgact	tctacccggg	agccgtgaca	gtggcttggg	aagcagatag	cagccccgtc	480
aaggcgggag	tggagaccac	cacaccctcc	aaacaaagca	acaacaagta	cgcgggccagc	540
agctatctga	gcctgacgcc	tgagcagtgg	aagtcccaca	gaagctacag	ctgccaggtc	600
acgcatgaag	ggagcaccgt	ggagaagaca	gtggccccta	cagaatgttc	ataa	654

<210> 76

<211> 217

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> cadena liviana kappa Kc4G11 anti-CD47

<400> 76

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

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

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

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

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

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

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

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 77

<211> 654

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Kc4C11

<400> 77

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc	60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttagg gggaataact atgtctcctg gtaccaacag	120
caccagggca aagcccccaa actcatgatt tatgagaata gtaagcggcc ctcagggggtt	180
tctaatacgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc	240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatatg attggtgggtt ccgccccaaag	300
gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc	360
actctgttcc cgccctcctc tgaggagctt caagccaaca aggccacact ggtgtgtctc	420
ataagtgact tctacccggg agccgtgaca gtggcttgga aagcagatag cagccccgtc	480
aaggcgggag tggagaccac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta cgcggccagc	540
agctatctga gcctgacgcc tgagcagtggt aagtcaccaca gaagctacag ctgccaggtc	600
acgcatgaag ggagcaccgt ggagaagaca gtggccccta cagaatgttc ataa	654

5 <210> 78

<211> 217

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> cadena liviana kappa anti-CD47 Kc4C11

<400> 78

ES 2 784 631 T3

Gln Ser Ala 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 Thr Ser Ser Asp Val Arg Gly Asn
20 25 30

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

Met Ile Tyr Glu Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

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

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

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

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 79

<211> 654

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Kc4A1

5 <400> 79

cagtctgccc tgactcagcc tgccctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc	60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttagt gcgaggaact atgtctcctg gtaccaacag	120
caccagggca aagcccccaa actcatgatt tatgagagta gtaagcggcc ctcaggggtt	180
tctaatacgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc	240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatatg attggtgggt ccgccccaa	300
gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggctc	360
actctgttcc cgcctcctc tgaggagctt caagccaaca aggccacact ggtgtgtctc	420
ataagtgact tctacccggg agccgtgaca gtggcttgga aagcagatag cagccccgtc	480
aaggcgggag tggagaccac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta cgcggccagc	540
agctatctga gcctgacgcc tgagcagtg aagtcacaca gaagctacag ctgccaggtc	600
acgcatgaag ggagcaccgt ggagaagaca gtggccccta cagaatgttc ataa	654

<210> 80

<211> 217

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Kc4A1

<400> 80

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

<210> 81

<211> 654

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> cadena liviana kappa anti-CD47 Kc4A4

<400> 81

cagtctgccc tgactcagcc tgccctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc	60
tcctgcacta gaaccagcag tgacgttaat aataactaact atgtctcctg gtaccaacag	120
caccagggca aagcccccaa actcatgatt tataagacta gtgggtcggcc ctgaggggtt	180
tctaatacgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc	240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatatg attggtgggtt ccgccccaaag	300
gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc	360
actctgttcc cgccctcctc tgaggagctt caagccaaca aggccacact ggtgtgtctc	420
ataagtgact tctaccggg agccgtgaca gtggcttggg aagcagatag cagccccgtc	480
aaggcgggag tggagaccac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta cgcggccagc	540
agctatctga gcctgacgcc tgagcagtg aagtcacaca gaagctacag ctgccaggtc	600
acgcatgaag ggagcacctg ggagaagaca gtggcccta cagaatgttc ataa	654

<210> 82

<211> 217

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Kc4A4

<400> 82

ES 2 784 631 T3

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

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

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

Met Ile Tyr Lys Thr Ser Gly Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

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

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

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

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 83

<211> 654

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Kc4E10

5 <400> 83

cagtctgccc tgactcagcc tgccctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc	60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttaat tctgctaact atgtctcctg gtaccaacag	120
cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tataagagta gtagtcggcc ctcaggggtt	180
tctaatacgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc	240
caggctgagg acgaggtga ttattactgc agctcatatg attggtggtt ccgccccaa	300
gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc	360
actctgttcc cgccctcctc tgaggagctt caagccaaca aggccacact ggtgtgtctc	420
ataagtgact tctacccggg agccgtgaca gtggcttgga aagcagatag cagccccgtc	480
aaggcgggag tggagaccac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta cgcggccagc	540
agctatctga gcctgacgcc tgagcagtg aagtcacaca gaagctacag ctgccaggtc	600
acgcatgaag ggagcaccgt ggagaagaca gtggccccta cagaatgttc ataa	654

<210> 84

<211> 217

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Kc4E10

<400> 84

ES 2 784 631 T3

Gln Ser Ala 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 Thr Ser Ser Asp Val Asn Ser Ala
20 25 30

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

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

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

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

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

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 85

<211> 654

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Kc4G9

5 <400> 85

```

cagtctgccc tgactcagcc tgccctccgtg tccgggtctc ctggacagtc gatcaccatc      60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttgag aggaagaact atgtctcctg gtaccaacag      120
caccagggca aagcccccaa actcatgatt tataagaata gtactcggcc ctcagggggt      180
tctaatacgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc      240
caggctgagg acgaggtga ttattactgc agctcatatg attggtggtt ccgccccaaag      300
gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc      360
actctgttcc cgccctcctc tgaggagctt caagccaaca aggccacact ggtgtgtctc      420
ataagtgact tctacccggg agccgtgaca gtggcttgga aagcagatag cagccccgtc      480
aaggcgggag tggagaccac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta cgcggccagc      540
agctatctga gcctgacgcc tgagcagtgg aagtcacaca gaagctacag ctgccaggtc      600
acgcatgaag ggagcaccgt ggagaagaca gtggccccta cagaatgttc ataa          654

```

<210> 86

<211> 217

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Kc4G9

<400> 86

```

Gln Ser Ala 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 Thr Ser Ser Asp Val Glu Arg Lys
                20              25              30

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

Met Ile Tyr Lys Asn Ser Thr Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50              55              60

```


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

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

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

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 87

<211> 654

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Kc4C3

<400> 87

ES 2 784 631 T3

cagtctgccc tgactcagcc tgccctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc	60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttagg gcggtactat atgtctcctg gtaccaacag	120
caccagga aagccccaa actcatgatt tataagaata gtactcggcc ctcaggggtt	180
tctaactcgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggtc	240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatatg attggtggtt ccgccccaa	300
gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggctcagc ccaaggctgc ccctcggtc	360
actctgttcc cgccctcctc tgaggagctt caagccaaca aggccacact ggtgtgtctc	420
ataagtgact tctaccggg agccgtgaca gtggcttggg aagcagatag cagccccgtc	480
aaggcgggag tggagaccac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta cgcggccagc	540
agctatctga gcctgacgcc tgagcagtg aagtcacaca gaagctacag ctgccaggtc	600
acgcatgaag ggagcaccgt ggagaagaca gtggcccta cagaatgttc ataa	654

<210> 88

<211> 217

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Kc4C3

<400> 88

ES 2 784 631 T3

Gln Ser Ala 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 Thr Ser Ser Asp Val Arg Ala Ala
20 25 30

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

Met Ile Tyr Lys Asn Ser Thr Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

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

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

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

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 89

<211> 654

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Kc4F4

5 <400> 89

```

cagtctgccc tgactcagcc tgccctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc      60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttagg agggctaact atgtctcctg gtaccaacag      120
caccagggca aagcccccaa actcatgatt tatcaggata gtagtcggcc ctcagggggt      180
tctaatacgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc      240
caggctgagg acgaggtga ttattactgc agctcatatg attggtggtt ccgccccaaag      300
gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc      360
actctgttcc cgccctcctc tgaggagctt caagccaaca aggccacact ggtgtgtctc      420
ataagtgact tctaccggg agccgtgaca gtggcttgga aagcagatag cagccccgtc      480
aaggcgggag tggagaccac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta cgcggccagc      540
agctatctga gcctgacgcc tgagcagtgg aagtcacaca gaagctacag ctgccaggtc      600
acgcatgaag ggagcaccgt ggagaagaca gtggccccta cagaatgttc ataa          654

```

<210> 90

<211> 217

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Kc4F4

<400> 90

```

Gln Ser Ala 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 Thr Ser Ser Asp Val Arg Arg Ala
                20              25              30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

```

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

<210> 91

<211> 654

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Kc4B1

<400> 91

cagtctgccc tgactcagcc tgccctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc	60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttagg gctaataact atgtctcctg gtaccaacag	120
cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgagagta gtgcgcggcc ctcagggggtt	180
tctaatacgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc	240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatatg attggtgggtt ccgccccaaag	300
gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc ccctcggtc	360
actctgttcc cgccctcctc tgaggagctt caagccaaca aggccacact ggtgtgtctc	420
ataagtgact tctaccggg agccgtgaca gtggcttggg aagcagatag cagccccgtc	480
aaggcgggag tggagaccac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta cgcggccagc	540
agctatctga gcctgacgcc tgagcagtgg aagtcacaca gaagctacag ctgccaggtc	600
acgcatgaag ggagcaccgt ggagaagaca gtggcccta cagaatgttc ataa	654

<210> 92

<211> 217

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Kc4B1

<400> 92

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

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

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

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

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

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

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 93

<211> 654

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> cadena liviana kappa anti-CD47 Kc4E2

<400> 93

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc	60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgtttat tataataagt atgtctcctg gtaccaacag	120
caccagggca aagcccccaa actcatgatt tatgagagta gtaagcggcc ctgaggggtt	180
tctaatacgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc	240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatatg attggtggtt ccgccccaa	300
gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc	360
actctgttcc cgccctcctc tgaggagctt caagccaaca aggccacact ggtgtgtctc	420
ataagtgact tctaccggg agccgtgaca gtggcttga aagcagatag cagccccgtc	480
aaggcgggag tggagaccac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta cgcggccagc	540
agctatctga gcctgacgcc tgagcagtg aagtcacaca gaagctacag ctgccaggtc	600
acgcatgaag ggagcacctg ggagaagaca gtggcccta cagaatgttc ataa	654

<210> 94

<211> 217

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana kappa anti-CD47 Kc4E2

<400> 94

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

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

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

Met Ile Tyr Glu Ser Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

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

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

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

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 95

<211> 657

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana lambda C2 anti-CD19

<400> 95

aatttttatgc tgactcagcc ccactctgtg tcggagtctc cggggaagac ggtaaccatc	60
tcctgcaccc gcagcagtgg ctctatcgaa gataagtatg tgcagtggta ccagcagcgc	120
ccgggcagtt cccccacccat tgtgatctat tatgataacg aaagaccctc tggggtcctc	180
gatcgggttct ctggctccat cgacagctcc tccaactctg cctccctcac catctctgga	240
ctgaagactg aggacgaggc tgactactac tgtcagacct acgaccagag cctgtatggt	300
tgggtgttcg gcggaggagc caagctgacc gtcctaggtc agcccaaggc tgccccctcg	360
gtcactctgt tcccgccctc ctctgaggag cttcaagcca acaaggccac actggtgtgt	420
ctcataagtg acttctaccc gggagccgtg acagtggctt ggaaagcaga tagcagcccc	480
gtcaaggcgg gagtggagac caccacaccc tccaaacaaa gcaacaacaa gtacgcggcc	540
agcagctatc tgagcctgac gcctgagcag tggaagtccc acagaagcta cagctgccag	600
gtcacgcatg aaggagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttcataa	657

5 <210> 96

<211> 218

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> cadena liviana lambda C2 anti-CD19

<400> 96

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Glu Asp Lys
20 25 30

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

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

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

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Gln
85 90 95

Ser Leu Tyr Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

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

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

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145 150 155 160

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
165 170 175

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
180 185 190

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
195 200 205

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 97

<211> 657

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana lambda anti-CD19 A6

5 <400> 97

aatttttatgc tgactcagcc ccactctgtg tcggagtctc cggggaagac ggtaaccatc	60
tcctgcaccc gcagcagtgg ctctatcggg gataagtatg tgcagtggta ccagcagcgc	120
ccgggcagtt cccccacat tgtgatctat tatgataacg aaagaccctc tggggtccct	180
gatcggttct ctggctccat cgacagctcc tccaactctg cctccctcac catctctgga	240
ctgaagactg aggacgaggc tgactactac tgtcagacgt acgacgagag cctgtatggt	300
tgggtgttcg gcggaggagc caagctgacc gtcctagggtc agcccaaggc tgccccctcg	360
gtcactctgt tcccgcctc ctctgaggag cttcaagcca acaaggccac actggtgtgt	420
ctcataagtg acttctaccc gggagccgtg acagtggctt ggaaagcaga tagcagcccc	480
gtcaaggcgg gagtggagac caccacaccc tccaaacaaa gcaacaacaa gtacgcggcc	540
agcagctatc tgagcctgac gcctgagcag tggaagtccc acagaagcta cagctgccag	600
gtcacgcatg aaggagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttcataa	657

<210> 98

<211> 218

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana lambda anti-CD19 A6

<400> 98

ES 2 784 631 T3

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Gly Asp Lys
20 25 30

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

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

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

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Glu
85 90 95

Ser Leu Tyr Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

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

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

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145 150 155 160

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
165 170 175

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
180 185 190

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
195 200 205

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 99

<211> 657

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> cadena liviana lambda anti-CD19 C6

<400> 99

aattttatgc tgactcagcc ccactctgtg tccgaggtctc cggggaagac ggtaaccatc	60
tcctgcaccc gcagcagtgg ctctatcaat gataagtatg tgcagtggta ccagcagcgc	120
ccgggcagtt cccccacccat tgtgatctat ttgataacg aaagaccctc tggggtcctc	180
gatcggttct ctggctccat cgacagctcc tccaactctg cctccctcac catctctgga	240
ctgaagactg aggacgaggc tgactactac tgtcagacct acgacaccag cctgtatggt	300
tgggtgttcg gcggaggagc caagctgacc gtcctaggtc agcccaaggc tgccccctcg	360
gtcactctgt tcccgccctc ctctgaggag cttcaagcca acaaggccac actggtgtgt	420
ctcataagtg acttctaccc gggagccgtg acagtggctt ggaaagcaga tagcagcccc	480
gtcaaggcgg gagtggagac caccacaccc tccaaacaaa gcaacaacaa gtacgcggcc	540
agcagctatc tgagcctgac gcctgagcag tggaaagtccc acagaagcta cagctgccag	600
gtcacgcatg aaggagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttcataa	657

<210> 100

<211> 218

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana lambda anti-CD19 C6

<400> 100

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Thr
85 90 95

Ser Leu Tyr Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

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

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

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145 150 155 160

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
165 170 175

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
180 185 190

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
195 200 205

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 101

<211> 657

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana lambda C9 anti-CD19

5 <400> 101

aattttatgc tgactcagcc ccactctgtg tcggagtctc cggggaagac ggtaaccatc	60
tcctgcaccc gcagcagtgg ctctatcgct gataagtatg tgcagtggta ccagcagcgc	120
ccgggcagtt cccccacat tgtgatctat tatgataacg aaagaccctc tggggtccct	180
gatcggttct ctggctccat cgacagctcc tccaactctg cctccctcac catctctgga	240
ctgaagactg aggacgagc tgactactac tgtcagacct acgacgagag cctgtatggt	300
tgggtgttcg gcggaggag caagctgacc gtcctaggtc agcccaaggc tgccccctcg	360
gtcactctgt tcccgcctc ctctgaggag cttcaagcca acaaggccac actggtgtgt	420
ctcataagtg acttctaccc gggagccgtg acagtggctt ggaaagcaga tagcagcccc	480
gtcaaggcgg gagtggagac caccacaccc tccaaacaaa gcaacaacaa gtacgcggcc	540
agcagctatc tgagcctgac gcctgagcag tggaagtccc acagaagcta cagctgccag	600
gtcacgcatg aaggagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttcataa	657

<210> 102

<211> 218

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana lambda C9 anti-CD19

<400> 102

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

<210> 103

<211> 657

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana lambda B11 anti-CD19

5 <400> 103

```

aattttatgc tgactcagcc ccactctgtg tcggagtctc cggggaagac ggtaaccatc      60
tcctgcaccc gcagcagtgg ctctatcgaa gataagtatg tgcagtggta ccagcagcgc      120
ccgggcagtt cccccacat tgtgatctat tatgataacg aaagaccctc tggggtccct      180
gatcggttct ctggctccat cgacagctcc tccaactctg cctccctcac catctctgga      240
ctgaagactg aggacgaggc tgactactac tgtcagacct acgacaacag cctgtatggt      300
tgggtgttcg gcggagggac caagctgacc gtcctaggtc agcccaaggc tgccccctcg      360
gtcactctgt tcccgccctc ctctgaggag cttcaagcca acaaggccac actggtgtgt      420
ctcataagtg acttctaccc gggagccgtg acagtggctt ggaaagcaga tagcagcccc      480
gtcaaggcgg gagtggagac caccacaccc tccaaacaaa gcaacaacaa gtacgcggcc      540
agcagctatc tgagcctgac gcctgagcag tggaagtccc acagaagcta cagctgccag      600
gtcacgcatg aaggagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttcataa      657

```

<210> 104

<211> 218

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana lambda B11 anti-CD19

<400> 104

```

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1              5              10              15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Glu Asp Lys
                20              25              30

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

Ile Tyr Tyr Asp Asn Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
15              55              60

```

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

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

Ser Leu Tyr Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

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

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

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145 150 155 160

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
165 170 175

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
180 185 190

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
195 200 205

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 105

<211> 657

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana lambda D11 anti-CD19

<400> 105

ES 2 784 631 T3

aattttatgc tgactcagcc ccactctgtg tcggagtctc cggggaagac ggtaaccatc	60
tcctgcaccc gcagcagtgg cagcatcgat gataagtttg tgcagtggta ccagcagcgc	120
ccgggcagtt cccccaccac tgtgatctat tatgataaca ttagaccctc tgggggccct	180
gatcggttct ctggctccat cgacagctcc tccaactctg cctccctcac catctctgga	240
ctgaagactg aggacgaggc tgactactac tgtcagtcct atgacgcgag cctgtatggt	300
tgggtgttcg gcggaggagc caagctgacc gtcctaggtc agcccaaggc tgccccctcg	360
gtcactctgt tcccgcctc ctctgaggag cttcaagcca acaaggccac actggtgtgt	420
ctcataagtg acttctaccc gggagccgtg acagtggctt ggaaagcaga tagcagcccc	480
gtcaaggcgg gagtggagac caccacacc tccaaacaaa gcaacaacaa gtacgcggcc	540
agcagctatc tgagcctgac gcctgagcag tggaagtccc acagaagcta cagctgccag	600
gtcacgcatg aaggagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttcataa	657

<210> 106

<211> 218

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana lambda D11 anti-CD19

<400> 106

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
 1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Asp Asp Lys
 20 25 30

Phe Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
 35 40 45

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

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

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

Ser Leu Tyr Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

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

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

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
 145 150 155 160

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 165 170 175

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 180 185 190

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 195 200 205

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215

<210> 107

<211> 657

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana lambda B7 anti-CD19

5 <400> 107

```

aattttatgc tgactcagcc ccactctgtg tcggagtctc cggggaagac ggtaaccatc      60
tcctgcaccc gcagcagtgg ctctatcgcg gataagtatg tgcagtggta ccagcagcgc      120
ccgggcagtt cccccaccac tgtgatctat gaggataacc aaagaccctc tggggtccct      180
gatcggttct ctgggtccat cgacagctcc tccaactctg cctccctcac catctctgga      240
ctgaagactg aggacgaggc tgactactac tgtcagtcct atgacagcag cctgtatggt      300
tgggtgttcg gcggagggac caagctgacc gtcctaggtc agcccaaggc tgccccctcg      360
gtcactctgt tcccgccctc ctctgaggag cttcaagcca acaaggccac actggtgtgt      420
ctcataagtg acttctaccc gggagccgtg acagtggctt ggaaagcaga tagcagcccc      480
gtcaaggcgg gagtggagac caccacaccc tccaaacaaa gcaacaacaa gtacgcggcc      540
agcagctatc tgagcctgac gcctgagcag tggaagtccc acagaagcta cagctgccag      600
gtcacgcatg aaggagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttcataa      657

```

<210> 108

<211> 218

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana lambda B7 anti-CD19

<400> 108

```

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1              5              10              15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Asp Lys
              20              25              30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val

```

ES 2 784 631 T3

35

40

45

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

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

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

Ser Leu Tyr Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

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

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

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145 150 155 160

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
165 170 175

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
180 185 190

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
195 200 205

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 109

<211> 651

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana ficticia 1

<400> 109

ES 2 784 631 T3

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc	60
tcctgctctg gaagcagctc caatattgag actggttctg tatcctggta ccagcagctc	120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct	180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag	240
actggggacg aggcggatta ttactgcgga acatgggatg acagcctgcc tggatgggtg	300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact	360
ctgttccccg cctcctctga ggagcttcaa gccacaagc ccacactggg gtgtctcata	420
agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcttggaaag cagatagcag ccccgtaag	480
gcgggagtg agaccaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc	540
tatctgagcc tgacgcctga gcagtgaag tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg	600
catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gccctacag aatgttcata a	651

<210> 110

<211> 216

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana ficticia 1

<400> 110

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

<210> 111

<211> 657

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> cadena liviana ficticia 2

<400> 111

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgca gggccagtca gacggttaag aataatttag cctggtagca gcagaaacct	120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc	180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct	240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataacaact ggttgcccat caaccctat	300
accttcggcc aagggaacaa ggtggaaatc aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc	360
atcttccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg	420
aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg	480
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc	540
agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc	600
acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttaa	657

<210> 112

<211> 218

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cadena liviana ficticia 2

<400> 112

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

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

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

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

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

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

<210> 113

<211> 348

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio pesado variable común

<400> 113

```
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct      120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac      180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat      240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaagttat      300
ggtgcttttg actactgggg ccaggggaacc ctggtcacag tctcgagc      348
```

5 <210> 114

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> dominio pesado variable común

<400> 114

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr 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 Lys Ser Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
          100          105          110

Thr Val Ser Ser
          115
```

<210> 115

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> dominio liviano variable kappa anti- CD47 5A3

<400> 115

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc aggcgagtc ggacattaat aagtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacggt gcatccaggt tggaaacagg ggtcccatca	180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagatattg caacatatta ctgtcagcag aagcaccccc gggggccgag gaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaa	324

<210> 116

10 <211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa 5A3 anti-CD47

15 <400> 116

ES 2 784 631 T3

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Gly Pro
85 90 95

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

<210> 117

<211> 324

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa 5A3-M4 anti-CD47

<400> 117

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattaat aagtatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacggt gcatccaggt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag aagcaccccc ggaacccgag gaccttcggc 300

10 caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 118

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> dominio liviano variable kappa 5A3-M4 anti-CD47

ES 2 784 631 T3

<400> 118

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Asn Pro
85 90 95

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

<210> 119

<211> 324

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa 5A3-M3 anti-CD47

<400> 119

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca gtccattagt agttatttaa attggtatca gcagaaacca 120

10 gggaaagccc ctaagctcct gatctacgct gcatcctcgt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag aagcaccccc gggggccgag gaccttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 120

<211> 108

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa 5A3-M3 anti-CD47

<400> 120

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Gly Pro
85 90 95

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

<210> 121

5 <211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa 5A3-M5 anti-CD47

10 <400> 121

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtc ggacattaat aagtatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacggt gcatccaggt tggaaacagg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatatta ctgtcagcag aagcaccccc ggtacccgag gaccttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 122

<211> 108

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa 5A3-M5 anti-CD47

<400> 122

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Tyr Pro
85 90 95

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

5 <210> 123

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> dominio liviano variable kappa Ke8 anti-CD47

<400> 123

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag ttccacaagc ggccggccgca gaccttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 124

<211> 108

15 <212> PRT

ES 2 784 631 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8 anti-CD47

<400> 124

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe His Lys Arg Arg Pro
85 90 95

Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 125

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8H5 anti-CD47

<400> 125

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattgcg aggtatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcag ttccataagc gtgcgcccga gaccttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 126

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8H5 anti-CD47

5 <400> 126

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe His Lys Arg Ala Pro
85 90 95

Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 127

<211> 324

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8B2 anti-CD47

<400> 127

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattggt aagtatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgcg gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggtatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aagcaccgc gtgccccgcg gaccttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaa 324

15 <210> 128

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> dominio liviano variable kappa Ke8B2 anti-CD47

<400> 128

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Ala Pro
85 90 95

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

<210> 129

<211> 324

10 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8A2 anti-CD47

<400> 129

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattgat aggtatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aagcatcccc gtgggcccag gaccttcggc 300

15 caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 130

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8A2 anti-CD47

<400> 130

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Gly Pro
85 90 95

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

<210> 131

10 <211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8E8 anti-CD47

15 <400> 131

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc aggcgagtc ggacattaat aagtatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aagcatcccc gtggcccgcg gaccttcggc 300
 caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 132

<211> 108

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8E8 anti-CD47

<400> 132

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
 20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Gly Pro
 85 90 95

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

10 <210> 133

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> dominio liviano variable kappa Ke8H3 anti-CD47

<400> 133

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattaat aggtatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aagcatccgc gtgggcccag gaccttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 134

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8H3 anti-CD47

<400> 134

10 **Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly**
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Gly Pro
85 90 95

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

<210> 135

<211> 324

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8G6 anti-CD47

<400> 135

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattggt aggtatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcatccgc gtgcgccgaa gaccttcggc      300
caagggacca aggtggaaat caaa                                             324

```

<210> 136

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8G6 anti-CD47

<400> 136

```

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Tyr
10              20              25              30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50              55              60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65              70              75              80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met His Pro Arg Ala Pro
              85              90              95

Lys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
              100              105

```

<210> 137

<211> 324

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8A3 anti-CD47

<400> 137

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggtaagtca gagcattagt aagtatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aggcattccc gtgggccgag caccttcggc      300
caagggacca aggtggaaat caaa                                             324

```

<210> 138

5 <211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8A3 anti-CD47

10 <400> 138

```

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50           55           60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg His Pro Arg Gly Pro
          85           90           95

Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105

```

<210> 139

<211> 324

15 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke81A3 anti-CD47

<400> 139

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc aggcgagtca ggacattaat aggtatttaa attggatatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aggcacccgc gtgccccgcg gaccttcggc      300
5  caagggacca aggtggaaat caaa                                           324

```

<210> 140

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke81A3 anti-CD47

<400> 140

```

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
                50              55              60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65              70              75              80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg His Pro Arg Ala Pro
                85              90              95

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

```

15 <210> 141

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8A8 anti-CD47

<400> 141

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagt aagtatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcatccgc gtgcgccgaa gaccttcggc      300
5  caagggacca aggtggaaat caaa                                           324

```

<210> 142

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8A8 anti-CD47

<400> 142

```

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met His Pro Arg Ala Pro
          85           90           95

Lys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105

```

15 <210> 143

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8C7 anti-CD47

5 <400> 143

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc aggcgagtc ggacattaat aggtatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag cgccatccgc gtggcccgag gaccttcggc      300
caagggacca aggtggaaat caaa                                             324

```

<210> 144

<211> 108

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8C7 anti-CD47

<400> 144

```

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50          55          60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65          70          75          80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg His Pro Arg Gly Pro
          85          90          95

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

```

<210> 145

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> dominio liviano variable kappa Ke8G2 anti-CD47

<400> 145

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattggg aggtatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgcg gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aagcatcccc gtgcgccgag gaccttcggc      300
caagggacca aggtggaaat caaa                                             324
```

<210> 146

<211> 108

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8G2 anti-CD47

<400> 146

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50           55           60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80

15 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Ala Pro
```

85

90

95

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

<210> 147

<211> 324

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke81G9 anti-CD47

<400> 147

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgat aagtatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgcg gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag cggcataagc gttccccgca gaccttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaa	324

10 <210> 148

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> dominio liviano variable kappa Ke81G9 anti-CD47

<400> 148

ES 2 784 631 T3

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg His Lys Arg Ser Pro
85 90 95

Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 149

<211> 324

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8F2 anti-CD47

<400> 149

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattgat aagtatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aagcatccgc gtgcgccgcg gaccttcggc 300

10 caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 150

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8F2 anti-CD47

ES 2 784 631 T3

<400> 150

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Ala Pro
85 90 95

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

<210> 151

<211> 324

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8B7 anti-CD47

<400> 151

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattggg aagtatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcatccgc gtagcccgaa gaccttcggc 300

10 caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 152

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

ES 2 784 631 T3

<223> dominio liviano variable kappa Ke8B7 anti-CD47

<400> 152

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Lys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 153

5 <211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8C4 anti-CD47

10 <400> 153

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagt aggtatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcatccgc gtgggccgaa gaccttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 154

<211> 108

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8C4 anti-CD47

<400> 154

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met His Pro Arg Gly Pro
85 90 95

Lys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

5 <210> 155

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> dominio liviano variable kappa Ke8F1 anti-CD47

<400> 155

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgct tcttatgtaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccggtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag ttccataagc gtcggccgca gaccttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 156

<211> 108

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8F1 anti-CD47

<400> 156

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe His Lys Arg Arg Pro
85 90 95

Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 157

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8G11 anti-CD47

<400> 157

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattggg aggtatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcatccgc gtgggccgaa gaccttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 158

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8G11 anti-CD47

5 <400> 158

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met His Pro Arg Gly Pro
85 90 95

Lys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 159

<211> 324

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8H6 anti-CD47

<400> 159

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagt aagtatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aggcacccgc gtgggcccgc caccttcggc 300

15 caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 160

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> dominio liviano variable kappa Ke8H6 anti-CD47

<400> 160

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg His Pro Arg Gly Pro
85 90 95

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

<210> 161

<211> 324

10 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke84G9 anti-CD47

<400> 161

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagt aagtatttaa attggtatca gcagaaacca 120

15 gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aagcatccgc gtagcccgcg gaccttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 162

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke84G9 anti-CD47

<400> 162

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Ser Pro
85 90 95

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

<210> 163

10 <211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8A4 anti-CD47

15 <400> 163

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgct aagtatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcag ttccataagc gtagcccgca gaccttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 164

<211> 108

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke8A4 anti-CD47

<400> 164

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

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

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

Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				

Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80

Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Phe	His	Lys	Arg	Ser	Pro
				85					90					95	

Gln	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			100					105			

10 <210> 165

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> dominio liviano variable kappa Ke86G9 anti-CD47

<400> 165

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagt aagtatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataat gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcagcag aggcattccgc gtgggcccgc caccttcggc 300
 caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 166

<211> 108

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ke86G9 anti-CD47

<400> 166

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg His Pro Arg Gly Pro
 85 90 95

Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

10 <210> 167

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> dominio liviano variable Kappa Ka3 anti-CD47

<400> 167

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcacccgc gcgccccgaa gaccttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 168

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable Kappa Ka3 anti-CD47

<400> 168

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met His Pro Arg Ala Pro
85 90 95

Lys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

10

<210> 169

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> dominio liviano variable kappa Ka3A2 anti-CD47

<400> 169

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagt aagtatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcatactc gctcgccgaa aaccttcggc      300
caagggacca aggtggaaat caaa                                             324
```

<210> 170

5 <211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ka3A2 anti-CD47

10 <400> 170

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80

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

Lys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105
```

<210> 171

<211> 324

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ka3H3 anti-CD47

<400> 171

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc aggcgagtca ggacattgct aagtatttaa attggatatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccgctt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcacctc gctcgccgaa aaccttcggc      300
caagggacca aggtggaaat caaa                                             324
```

5 <210> 172

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> dominio liviano variable kappa Ka3H3 anti-CD47

<400> 172

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50          55          60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65          70          75          80

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

Lys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105
```

<210> 173

<211> 324

15 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ka3A3 anti-CD47

<400> 173

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgct agttatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgcg gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcacctc gcgcgccgaa aaccttcggc      300
5  caagggacca aggtggaaat caaa                                          324

```

<210> 174

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> dominio liviano variable kappa Ka3A3 anti-CD47

<400> 174

```

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

```

<210> 175

15 <211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ka3H8 anti-CD47

5 <400> 175

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgcg agttatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgcg gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcacctc gctcgccgaa aaccttcggc      300
caagggacca aggtggaaat caaa                                           324

```

<210> 176

<211> 108

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ka3H8 anti-CD47

<400> 176

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ala Ser Tyr
          20           25           30

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

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80

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

Lys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105

```

15

<210> 177

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ka3B2 anti-CD47

5 <400> 177

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gaacattggg aagtatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatagt gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcacctc gcgcgccgaa aaccttcggc      300
caagggacca aggtggaaat caaa                                             324

```

<210> 178

<211> 108

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ka3B2 anti-CD47

<400> 178

```

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50          55          60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65          70          75          80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met His Pro Arg Ala Pro
          85          90          95

Lys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105

```

15

<210> 179

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> dominio liviano variable kappa Ka3C5 anti-CD47

<400> 179

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagt aggtatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct gcacccctct tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcaccttc gcgccccgaa aaccttcggc      300
caagggacca aggtggaaat caaa                                             324
```

<210> 180

<211> 108

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ka3C5 anti-CD47

<400> 180

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

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

15 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
```

ES 2 784 631 T3

35

40

45

Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met His Pro Arg Ala Pro
85 90 95

Lys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 181

<211> 324

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ka3G2 anti-CD47

<400> 181

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgat aagtatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcatcctc gcggggccgaa aaccttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaa 324

10 <210> 182

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> dominio liviano variable kappa Ka3G2 anti-CD47

<400> 182

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met His Pro Arg Gly Pro
85 90 95

Lys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 183

<211> 324

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Ka3D3 anti-CD47

<400> 183

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattggt aagtatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcag atgcatcctc gcgcgccgaa aaccttcggc 300

10 caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 184

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> dominio liviano variable kappa Ka3D3 anti-CD47

<400> 184

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met His Pro Arg Ala Pro
85 90 95

Lys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 185

<211> 333

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Kc4 anti-CD47

<400> 185

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt gggtataact atgtctcctg gtaccaacag 120

caccagggca aagccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc ctcaggggtt 180

tctaatacgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgaccat ctctgggctc 240

caggctgagg acgaggctga ttattactgc agtcatatg attggtgggt cgcaccaag 300

10 gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 186

<211> 111

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> dominio liviano variable kappa Kc4 anti-CD47

<400> 186

Gln Ser Ala 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 Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

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

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

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

<210> 187

5 <211> 333

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Kc4G11 anti-CD47

10 <400> 187

cagtctgccc tgactcagcc tgccctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggg aaggcgaaact atgtctcctg gtaccaacag 120

caccagggca aagcccccaa actcatgatt tataaggata gtgatcggcc ctgaggggtt 180

tctaatacgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatatg attggtgggtt ccgccccaaag 300

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 188

<211> 111

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Kc4G11 anti-CD47

<400> 188

Gln Ser Ala 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 Thr Ser Ser Asp Val Gly Lys Ala
20 25 30

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

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

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

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

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

5 <210> 189

<211> 333

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> dominio liviano variable kappa Kc4C11 anti-CD47

<400> 189

cagtctgccc tgactcagcc tgccctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagcag tgacgttagg gggaataact atgtctcctg gtaccaacag 120

caccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgagaata gtaagcggcc ctcaggggtt 180

tctaatacgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatatg attggtgggt cgcgcccaag 300

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 190

<211> 111

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Kc4C11 anti-CD47

<400> 190

Gln Ser Ala 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 Thr Ser Ser Asp Val Arg Gly Asn
20 25 30

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

Met Ile Tyr Glu Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

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

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

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

<210> 191

<211> 333

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Kc4A1 anti-CD47

<400> 191

cagtctgccc tgactcagcc tgccctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttagt gcgaggaaact atgtctcctg gtaccaacag 120
caccagggca aagcccccaa actcatgatt tatgagagta gtaagcggcc ctcaggggtt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatatg attggtgggt cgcgcccaag 300
gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

15 <210> 192

<211> 111

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Kc4A1 anti-CD47

5 <400> 192

Gln Ser Ala 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 Thr Ser Ser Asp Val Ser Ala Arg
20 25 30

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

Met Ile Tyr Glu Ser Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

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

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

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

<210> 193

<211> 333

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Kc4A4 anti-CD47

<400> 193

cagtctgccc tgactcagcc tgccctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcacta gaaccagcag tgacgttaat aatactaaact atgtctcctg gtaccaacag 120
caccagggca aagcccccaa actcatgatt tataagacta gtggtcgggc ctgaggggtt 180
tctaatacgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatatg attggtgggt cgcgcccaag 300
gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

15 <210> 194

<211> 111

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> dominio liviano variable kappa Kc4A4 anti-CD47

<400> 194

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

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

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

Met Ile Tyr Lys Thr Ser Gly Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

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

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

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

<210> 195

<211> 333

10 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Kc4E10 anti-CD47

<400> 195

cagtctgccc tgactcagcc tgccctcgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60

tccctgcactg gaaccagcag tgacgttaat tctgctaact atgtctcctg gtaccaacag 120

caccaggca aagccccaa actcatgatt tataagagta gtagtcggcc ctcaggggtt 180

tctaatacgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatatg attggtgggt cgcgcccaag 300

15 gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 196

<211> 111

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> dominio liviano variable kappa Kc4E10 anti-CD47

<400> 196

Gln Ser Ala 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 Thr Ser Ser Asp Val Asn Ser Ala
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 197

10 <211> 333

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable Kappa Kc4G9 anti-CD47

15 <400> 197

cagtctgccc tgactcagcc tgccctccgtg tccgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tccctgcactg gaaccagcag tgacgttgag aggaagaact atgtctcctg gtaccaacag 120
caccacaggca aagcccccaa actcatgatt tataagaata gtactcggcc ctcagggggtt 180
tctaatacgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct cccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agtcatatg attggtgggtt ccgccccaaag 300
gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 198

<211> 111

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable Kappa Kc4G9 anti-CD47

<400> 198

Gln Ser Ala 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 Thr Ser Ser Asp Val Glu Arg Lys
20 25 30

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

Met Ile Tyr Lys Asn Ser Thr Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

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

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

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

10 <210> 199

<211> 333

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> dominio liviano variable kappa Kc4C3 anti-CD47

<400> 199

```
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc      60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttagg gcggtactat atgtctcctg gtaccaacag      120
caccacaggca aagcccccaa actcatgatt tataagaata gtactcggcc ctcagggggtt      180
tctaatacgtc tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc      240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatatg attggtgggt cgcgcccaag      300
gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta                                     333
```

<210> 200

<211> 111

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Kc4C3 anti-CD47

<400> 200

```
Gln Ser Ala 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 Thr Ser Ser Asp Val Arg Ala Ala
          20          25          30

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

Met Ile Tyr Lys Asn Ser Thr Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
          50          55          60

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

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

Phe Arg Pro Lys Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
10          100          105          110
```

<210> 201

<211> 333

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> dominio liviano variable kappa Kc4F4 anti-CD47

<400> 201

```
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc      60
tctctgactg gaaccagcag tgacgttagg agggctaact atgtctcttg gtaccaacag      120
caccacaggca aagcccccaa actcatgatt tatcaggata gtagtcggcc ctcagggggt      180
tctaatacgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc      240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatatg attggtgggt ccgccccaa      300
gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta                                    333
```

5 <210> 202

<211> 111

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> dominio liviano variable kappa Kc4F4 anti-CD47

<400> 202

```
Gln Ser Ala 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 Thr Ser Ser Asp Val Arg Arg Ala
          20          25          30

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

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

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

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

Phe Arg Pro Lys Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
          100          105          110
```

<210> 203

<211> 333

15 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Kc4B1 anti-CD47

<400> 203

```
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc      60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttagg gctaataact atgtctcctg gtaccaacag      120
caccagggca aagcccccaa actcatgatt tatgagagta gtgcgcggcc ctcagggggt      180
tctaatacgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc      240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agtcatatg attggtgggt ccgccccaa      300
5  gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta      333
```

<210> 204

<211> 111

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> dominio liviano variable kappa Kc4B1 anti-CD47

<400> 204

```
Gln Ser Ala 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 Thr Ser Ser Asp Val Arg Ala Asn
20          25          30

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

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

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

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

Phe Arg Pro Lys Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100         105         110
```

<210> 205

15 <211> 333

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Kc4E2 anti-CD47

<400> 205

```
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc      60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgtttat tataataagt atgtctcctg gtaccaacag      120
caccaggcca aagcccccaa actcatgatt tatgagagta gtaagcggcc ctgaggggtt      180
5  tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc      240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatatg attggtgggt cgcgcccaag      300
gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta                                     333
```

<210> 206

<211> 111

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable kappa Kc4E2 anti-CD47

<400> 206

```
Gln Ser Ala 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 Thr Ser Ser Asp Val Tyr Tyr Asn
          20          25          30

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

Met Ile Tyr Glu Ser Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
          50          55          60

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

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

Phe Arg Pro Lys Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
          100          105          110
```

15 <210> 207

<211> 336

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable lambda C2 anti-CD19

5 <400> 207

```

aattttatgc tgactcagcc ccactctgtg tcggagtctc cggggaagac ggtaaccatc      60
tcctgcaccc gcagcagtgg ctctatcgaa gataagtatg tgcagtggta ccagcagcgc      120
ccgggcagtt cccccaccat tgtgatctat tatgataacg aaagaccctc tggggtcctt      180
gatcggttct ctggctccat cgacagctcc tccaactctg cctccctcac catctctgga      240
ctgaagactg aggacgaggc tgactactac tgtcagacct acgaccagag cctgtatggt      300
tgggtgttcg gcggaggagc caagctgacc gtccta                                336

```

<210> 208

<211> 112

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable lambda C2 anti-CD19

<400> 208

```

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1          5          10          15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Glu Asp Lys
          20          25          30

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

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

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

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Gln
          85          90          95

Ser Leu Tyr Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
          100          105          110

```

15 <210> 209

<211> 336

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> dominio liviano variable anti-CD19 A6 lambda

<400> 209

```
aattttatgc tgactcagcc ccactctgtg tcggagtctc cggggaagac ggtaaccatc      60
tcctgcaccc gcagcagtgg ctctatcggg gataagtatg tgcagtggta ccagcagcgc      120
ccgggcagtt cccccacccat tgtgatctat tatgataacg aaagaccctc tggggtcctt      180
gatcggttct ctggctccat cgacagctcc tccaactctg cctccctcac catctctgga      240
ctgaagactg aggacgaggc tgactactac tgtcagacgt acgacgagag cctgtatggt      300
tgggtgttcg gcggaggagc caagctgacc gtccta                                336
```

<210> 210

<211> 112

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable lambda A6 anti-CD19

<400> 210

```
Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1              5              10              15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Gly Asp Lys
              20              25              30

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

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

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

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Glu
              85              90              95

Ser Leu Tyr Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100              105              110
```

15

<210> 211

<211> 336

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> dominio liviano variable lambda C6 anti-CD19

<400> 211

aattttatgc tgactcagcc ccactctgtg tcggagtctc cggggaagac ggtaaccatc	60
tcctgcaccc gcagcagtgg ctctatcaat gataagtatg tgcagtggta ccagcagcgc	120
ccgggcagtt cccccaccat tgtgatctat ttgataacg aaagaccctc tgggggccct	180
gatcggttct ctggctccat cgacagctcc tccaactctg cctccctcac catctctgga	240
ctgaagactg aggacgaggc tgactactac tgtcagacct acgacaccag cctgtatggt	300
tgggtgttcg gcggaggagc caagctgacc gtccta	336

<210> 212

10 <211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable lambda C6 anti-CD19

15 <400> 212

ES 2 784 631 T3

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Thr
85 90 95

Ser Leu Tyr Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 213

<211> 336

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable lambda C9 anti-CD19

<400> 213

aattttatgc tgactcagcc ccactctgtg tccgagtcctc cggggaagac ggtaaccatc	60
tcctgcaccc gcagcagtgg ctctatcgct gataagtatg tgcagtggta ccagcagcgc	120
ccgggcagtt cccccacccat tgtgatctat tatgataacg aaagaccctc tggggtcctt	180
gatcggttct ctggctccat cgacagctcc tccaactctg cctccctcac catctctgga	240
ctgaagactg aggacgaggc tgactactac tgtcagacct acgacgagag cctgtatggt	300
tgggtgttcg gcggaggagac caagctgacc gtccta	336

10 <210> 214

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> dominio liviano variable lambda C9 anti-CD19

ES 2 784 631 T3

<400> 214

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Asp Lys
20 25 30

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

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

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

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Glu
85 90 95

Ser Leu Tyr Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 215

<211> 336

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable lambda B11 anti-CD19

<400> 215

aattttatgc tgactcagcc ccaactctgtg tcggagtctc cggggaagac ggtaaccatc 60

tcctgcaccc gcagcagtgg ctctatcgaa gataagtatg tgcagtggta ccagcagcgc 120

ccgggcagtt cccccacat tgtgatctat tatgataacg aaagaccctc tggggtcctt 180

gatcggttct ctggctccat cgacagctcc tccaactctg cctccctcac catctctgga 240

ctgaagactg aggacgaggc tgactactac tgtcagacct acgacaacag cctgtatggt 300

10 tgggtgttcg gcggaggagc caagctgacc gtccta 336

<210> 216

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> dominio liviano variable lambda B11 anti-CD19

<400> 216

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

<210> 217

5 <211> 336

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable lambda D11 anti-CD19

10 <400> 217

aattttatgc	tgactcagcc	ccactctgtg	tgggagtctc	cggggaagac	ggtaaccatc	60
tcctgcaccc	gcagcagtgg	cagcatcgat	gataagtttg	tgacgtggta	ccagcagcgc	120
ccgggcagtt	ccccaccac	tgtgatctat	tatgataaca	ttagaccctc	tggggtcctt	180
gatcggttct	ctggctccat	cgacagctcc	tccaactctg	cctccctcac	catctctgga	240
ctgaagactg	aggacgaggc	tgactactac	tgtcagtcct	atgacgcgag	cctgtatggt	300
tgggtgttcg	gcggagggac	caagctgacc	gtccta			336

<210> 218

<211> 112

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable lambda D11 anti-CD19

<400> 218

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

<210> 219

<211> 336

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> dominio liviano variable lambda B7 anti-CD19

<400> 219

aattttatgc	tgactcagcc	ccactctgtg	tcgaggtctc	cggggaagac	ggtaaccatc	60
tcctgcaccc	gcagcagtgg	ctctatcgcg	gataagtatg	tgacgtggta	ccagcagcgc	120
ccgggcagtt	ccccaccac	tgtgatctat	gaggataacc	aaagaccctc	tggggtcctt	180
gatcggttct	ctggctccat	cgacagctcc	tccaactctg	cctccctcac	catctctgga	240
ctgaagactg	aggacgaggc	tgactactac	tgtcagtcct	atgacagcag	cctgtatggt	300
tgggtgttcg	gcggagggac	caagctgacc	gtccta			336

<210> 220

15 <211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable lambda B7 anti-CD19

<400> 220

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Asp Lys
20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
35 40 45

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

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

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

5 Ser Leu Tyr Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 221

<211> 330

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> dominio liviano variable ficticio 1

<400> 221

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaagcagctc caatattgag actggttctg tctcctggta ccagcagctc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctgggtccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggatg acagcctgcc tggatgggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 222

15 <211> 110

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable ficticio 1

<400> 222

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

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

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

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

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

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

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

<210> 223

<211> 333

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> dominio liviano variable ficticio 2

<400> 223

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gacggttaag aataatttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataacaact gggtgcccac caaccctat 300
accttcggcc aagggaacaa ggtggaaatc aaa 333

15 <210> 224

<211> 111

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> dominio liviano variable ficticio 2

<400> 224

Glu	Ile	Val	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	Gln	Thr	Val	Lys	Asn	Asn
			20					25					30		

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

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

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

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

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

<210> 225

10 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDHR1 de cadena pesada anti-CD47

15 <400> 225

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala
1				5			

<210> 226

<211> 8

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDHR2 de cadena pesada anti-CD47

<400> 226

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 227

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDHR3 de cadena pesada anti-CD47

10 <400> 227

Ala Lys Ser Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 228

<211> 6

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL1 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 228

Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
1 5

20 <210> 229

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> CDRL1 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 229

Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
1 5

<210> 230

<211> 6

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL1 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 230

Gln Asn Ile Gly Lys Tyr
1 5

<210> 231

<211> 6

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL1 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 231

10 **Gln Ser Ile Ala Arg Tyr**
1 5

<210> 232

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> CDRL1 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 232

Gln Ser Ile Ala Ser Tyr
1 5

<210> 233

20 <211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL1 de cadena liviana kappa anti-CD47

25 <400> 233

Gln Ser Ile Asp Lys Tyr
1 5

<210> 234

<211> 6

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL1 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 234

Gln Ser Ile Asp Arg Tyr

1 5

<210> 235

<211> 6

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL1 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 235

Gln Ser Ile Gly Lys Tyr

1 5

10 <210> 236

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDRL1 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 236

Gln Ser Ile Gly Arg Tyr

1 5

<210> 237

<211> 6

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL1 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 237

Gln Ser Ile Asn Arg Tyr

25 **1 5**

<210> 238

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CDRL1 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 238

Gln Ser Ile Ser Lys Tyr
1 5

<210> 239

<211> 6

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL1 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 239

Gln Ser Ile Ser Arg Tyr
1 5

10 <210> 240

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDRL1 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 240

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 241

<211> 6

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL1 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 241

Gln Ser Ile Ala Lys Tyr
1 5

25 <210> 242

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CDRL2 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 242

Ala Ala Ser

1

<210> 243

<211> 3

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL2 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 243

Gly Ala Ser

1

10 <210> 244

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDRL2 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 244

Asn Ala Ser

1

<210> 245

<211> 3

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL2 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 245

Ser Ala Ser

1

25

<210> 246

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CDRL3 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 246

Gln Gln Lys His Pro Arg Gly Pro Arg Thr
1 5 10

<210> 247

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL3 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 247

Gln Gln Phe His Lys Arg Ala Pro Gln Thr
1 5 10

10 <210> 248

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDRL3 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 248

Gln Gln Phe His Lys Arg Arg Pro Gln Thr
1 5 10

<210> 249

<211> 10

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL3 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 249

Gln Gln Phe His Lys Arg Ser Pro Gln Thr
1 5 10

25 <210> 250

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CDRL3 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 250

Gln Gln Lys His Pro Arg Ala Pro Arg Thr
1 5 10

<210> 251

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL3 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 251

Gln Gln Lys His Pro Arg Ser Pro Arg Thr
1 5 10

10 <210> 252

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDRL3 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 252

Gln Gln Lys His Pro Arg Tyr Pro Arg Thr
1 5 10

<210> 253

<211> 10

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL3 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 253

Gln Gln Lys His Pro Arg Asn Pro Arg Thr
1 5 10

25 <210> 254

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CDRL3 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 254

Gln Gln Met His Pro Arg Ala Pro Lys Thr
1 5 10

<210> 255

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL3 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 255

Gln Gln Met His Pro Arg Gly Pro Lys Thr
1 5 10

10 <210> 256

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDRL3 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 256

Gln Gln Met His Pro Arg Ser Pro Lys Thr
1 5 10

<210> 257

<211> 10

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL3 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 257

Gln Gln Arg His Pro Arg Ala Pro Arg Thr
1 5 10

25 <210> 258

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CDRL3 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 258

Gln Gln Arg His Lys Arg Ser Pro Gln Thr
1 5 10

<210> 259

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL3 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 259

Gln Gln Arg His Pro Arg Gly Pro Arg Thr
1 5 10

10 <210> 260

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDRL3 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 260

Gln Gln Arg His Pro Arg Gly Pro Ser Thr
1 5 10

<210> 261

<211> 10

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL3 de cadena liviana kappa anti-CD47

<400> 261

Gln Gln Arg His Pro Arg Gly Pro Thr Thr
1 5 10

25 <210> 262

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CDRL1 de cadena liviana lambda anti-CD47

<400> 262

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
1 5

<210> 263

<211> 9

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL1 de cadena liviana lambda anti-CD47

<400> 263

Ser Ser Asp Val Glu Arg Lys Asn Tyr
1 5

10 <210> 264

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDRL1 de cadena liviana lambda anti-CD47

<400> 264

Ser Ser Asp Val Arg Ala Asn Asn Tyr
1 5

<210> 265

<211> 9

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL1 de cadena liviana lambda anti-CD47

<400> 265

Ser Ser Asp Val Tyr Tyr Asn Lys Tyr
1 5

25 <210> 266

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CDRL1 de cadena liviana lambda anti-CD47

<400> 266

Ser Ser Asp Val Gly Lys Ala Asn Tyr
1 5

<210> 267

<211> 9

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL1 de cadena liviana lambda anti-CD47

<400> 267

Ser Ser Asp Val Arg Gly Asn Asn Tyr
1 5

10 <210> 268

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDRL1 de cadena liviana lambda anti-CD47

<400> 268

Ser Ser Asp Val Ser Ala Arg Asn Tyr
1 5

<210> 269

<211> 9

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL1 de cadena liviana lambda anti-CD47

<400> 269

Ser Ser Asp Val Asn Ser Ala Asn Tyr
1 5

25 <210> 270

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CDRL1 de cadena liviana lambda anti-CD47

<400> 270

Ser Ser Asp Val Arg Ala Ala Asn Tyr
1 5

<210> 271

<211> 9

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL1 de cadena liviana lambda anti-CD47

<400> 271

Ser Ser Asp Val Arg Arg Ala Asn Tyr
1 5

10 <210> 272

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDRL1 de cadena liviana lambda anti-CD47

<400> 272

Ser Ser Asp Val Asn Asn Thr Asn Tyr
1 5

<210> 273

<211> 3

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL2 de cadena liviana lambda anti-CD47

<400> 273

Glu Asn Ser

25 **1**

<210> 274

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CDRL2 de cadena liviana lambda anti-CD47

<400> 274

Glu Ser Ser

1

<210> 275

<211> 3

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL2 de cadena liviana lambda anti-CD47

<400> 275

Glu Val Ser

1

10 <210> 276

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> CDRL2 de cadena liviana lambda anti-CD47

<400> 276

Lys Asp Ser

1

<210> 277

<211> 3

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL2 de cadena liviana lambda anti-CD47

<400> 277

Lys Asn Ser

1

25 <210> 278

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CDRL2 de cadena liviana lambda anti-CD47

<400> 278

Lys Ser Ser

1

<210> 279

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> CDRL2 de cadena liviana lambda anti-CD47

<400> 279

Lys Thr Ser

1

<210> 280

10 <211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL2 de cadena liviana lambda anti-CD47

15 <400> 280

Gln Asp Ser

1

<210> 281

<211> 11

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDRL3 de cadena liviana lambda anti-CD47

<400> 281

Ser Ser Tyr Asp Trp Trp Phe Arg Pro Lys Val

1

5

10

25 <210> 282

<211> 94

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 282

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

<210> 283

<211> 21

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cebador pNDS1 mycseq

<400> 283

ctcttctgag atgagtttt g 21

10 <210> 284

<211> 30

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> cebador pNDS1 gen3guía

<400> 284

ttattattcg caattccttt agttgttcct 30

<210> 285

<211> 110

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 5A3-VL

ES 2 784 631 T3

<400> 285

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Gly Pro
85 90 95

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

<210> 286

5 <211> 110

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> 5A3-M3-VL

10 <400> 286

ES 2 784 631 T3

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Gly Pro
85 90 95

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

<210> 287

<211> 110

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> 5A3-M5-VL

<400> 287

ES 2 784 631 T3

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys His Pro Arg Tyr Pro
85 90 95

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

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo biespecífico aislado que comprende un primer brazo que comprende una primera secuencia de aminoácidos que se une a CD47 y un segundo brazo que comprende una segunda secuencia de aminoácidos que se une a CD19, en donde el anticuerpo biespecífico inhibe la interacción entre CD47 y la proteína alfa reguladora de señal (SIRP α) .
2. El anticuerpo biespecífico aislado de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo biespecífico inhibe la interacción entre CD47 humano y SIRP/alpha humano, opcionalmente a un nivel seleccionado del grupo que consiste en:
 - (i) un nivel que es al menos diez veces más potente que un nivel correspondiente de inhibición de la interacción CD47 humana/SIRP α humana exhibida por un anticuerpo anti-CD47 monovalente que comprende la primera secuencia de aminoácidos que une CD47 y una segunda secuencia de aminoácidos que no se une a una proteína humana;
 - (ii) un nivel que es al menos 100 veces más potente que un nivel correspondiente de inhibición de la interacción CD47 humana/SIRP α humana exhibida por un anticuerpo anti-CD47 monovalente que comprende la primera secuencia de aminoácidos que une CD47 y una segunda secuencia de aminoácidos que no se une a una proteína humana; y
 - (iii) un nivel que es al menos 1,000 veces más potente que un nivel correspondiente de inhibición de la interacción CD47 humana/SIRP α humana exhibida por un anticuerpo anti-CD47 monovalente que comprende la primera secuencia de aminoácidos que une CD47 y una segunda secuencia de aminoácidos que no se une a una proteína humana.
3. El anticuerpo biespecífico aislado de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el primer brazo comprende una secuencia de aminoácidos que inhibe la interacción entre el CD47 humano en la superficie de las células y el SIRP α humano soluble con una CI50 mayor de 5 nM en el ensayo descrito en el Ejemplo 4 y en el que un anticuerpo monovalente que comprende la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de SEQ ID NO: 2 y la secuencia de aminoácidos de la cadena liviana de SEQ ID NO: 8 tiene una IC50 de aproximadamente 13 nM.
4. El anticuerpo biespecífico aislado de la reivindicación 1, en el que la primera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada variable 1 (CDRH1) de SEQ ID NO: 225, una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada variable 2 (CDRH2) de SEQ ID NO: 226, una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de cadena pesada variable 3 (CDRH3) de SEQ ID NO: 227, una secuencia de aminoácidos de región de determinación de complementariedad de cadena liviana variable 1 (CDRL1) seleccionada de SEQ ID NO: 228- 241 y 262-272, una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de la cadena liviana variable 2 (CDRL2) seleccionada de 242-245 y 273-280, y una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de la cadena liviana variable 3 (CDRL3) seleccionada de 246-261 y 281.
5. El anticuerpo biespecífico aislado de la reivindicación 1, en el que la primera secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada variable de SEC ID N°: 114 y una secuencia de aminoácidos de cadena liviana variable seleccionada de SEC ID N°: 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204 y 206.
6. El anticuerpo biespecífico aislado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo biespecífico comprende dos copias de un polipéptido de cadena pesada simple y una primera cadena liviana y una segunda cadena liviana, en donde la primera y segunda cadenas livianas son diferentes.
7. El anticuerpo biespecífico aislado de la reivindicación 6, en el que al menos una parte de la primera cadena liviana es del tipo Kappa y al menos una parte de la segunda cadena liviana es del tipo Lambda.
8. El anticuerpo biespecífico aislado de la reivindicación 7, en el que la primera cadena liviana comprende al menos una región constante de Kappa, y opcionalmente comprende además una región variable de Kappa o una región variable de Lambda.
9. El anticuerpo biespecífico aislado de la reivindicación 7, en el que la segunda cadena liviana comprende al menos una región constante de Lambda, y opcionalmente comprende además una región variable de Lambda o una región variable de Kappa.
10. El anticuerpo biespecífico aislado de la reivindicación 7, en donde la primera cadena liviana comprende una región constante de Kappa y una región variable de Kappa, y en donde la segunda cadena liviana comprende una región constante de Lambda y una región variable de Lambda.

11. El anticuerpo biespecífico aislado de la reivindicación 1, en el que las secuencias de la región marco constante y variable son humanas.
12. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende una cadena pesada común que comprende (a) la secuencia de la región determinante de complementariedad de la cadena pesada 1 (CDRH1) de SEQ ID NO: 225, (b) la secuencia de la región determinante de complementariedad de la cadena pesada 2 (CDRH2) de SEQ ID NO: 226, y (c) la secuencia de la región determinante de complementariedad de cadena pesada 3 (CDRH3) de SEQ ID NO: 227.
13. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende una cadena liviana kappa que comprende (a) la secuencia de la región determinante de complementariedad de la cadena liviana 1 (CDRL1) de SEQ ID NO: 240, (b) la secuencia de la región determinante de complementariedad de la cadena liviana 2 (CDRL2) de SEQ ID NO: 242, (c) la secuencia de la región determinante de complementariedad de la cadena liviana 3 (CDRL3) de SEQ ID NO: 254, y (d) la secuencia de la cadena liviana de SEQ ID NO: 56.
14. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el primer sitio de unión comprende la secuencia de aminoácidos de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 2 y la secuencia de aminoácidos de cadena liviana de SEQ ID NO: 96.
15. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el primer sitio de unión comprende la secuencia de aminoácidos de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 2 y la secuencia de aminoácidos de cadena liviana variable de SEQ ID NO: 208.

FIGURA 1

IGKV1-33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCOASQDTSNYL	CDRL1	LNWYQQKPGKAPKLLIYDASINLE	CDRL2	55
5A3-VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCOASQDINKYLL		LNWYQQKPGKAPKLLIYGASRLE		55
5A3-M3-VL		S S S		A S	55
5A3-M5-VL		N K		G R	55
IGKV1-33	TGVPSTRFSGSGTDFTFTISSLOPEDIAITYCQQYDNL	CDRL3	P		95
5A3-VL	TGVPSTRFSGSGTDFTFTISSLOPEDIAITYCQQKHPRGPR		TFGQGTKVEIKRT		110
5A3-M3-VL				Y	110
5A3-M5-VL					110

FIGURA 2

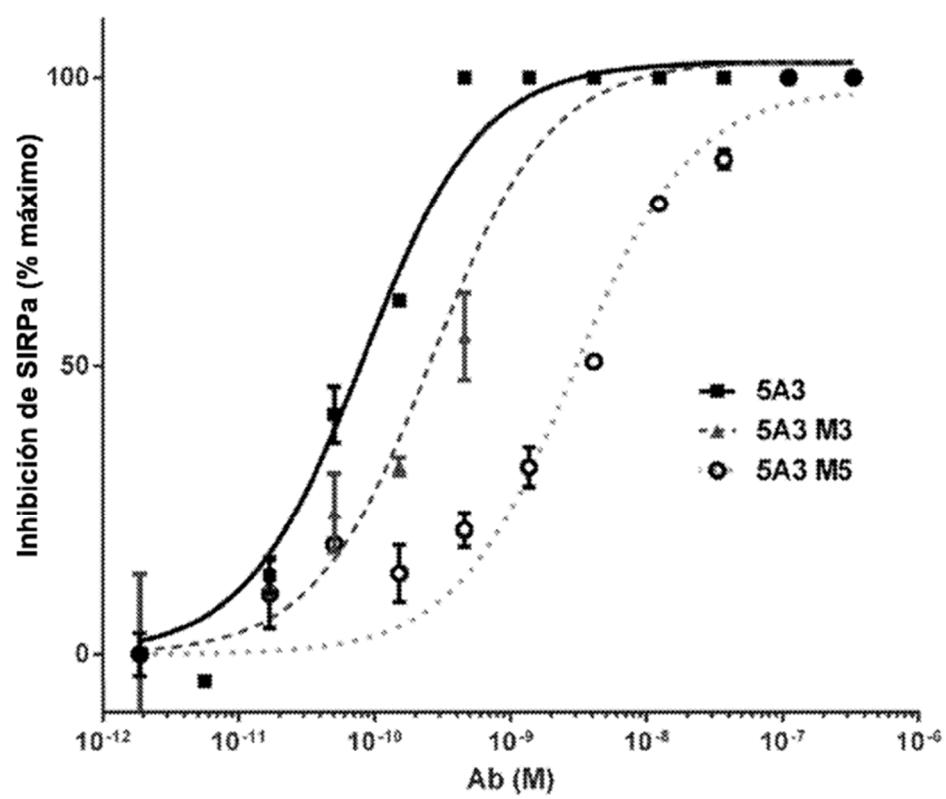


FIGURA 3
Unión celular [MFI]

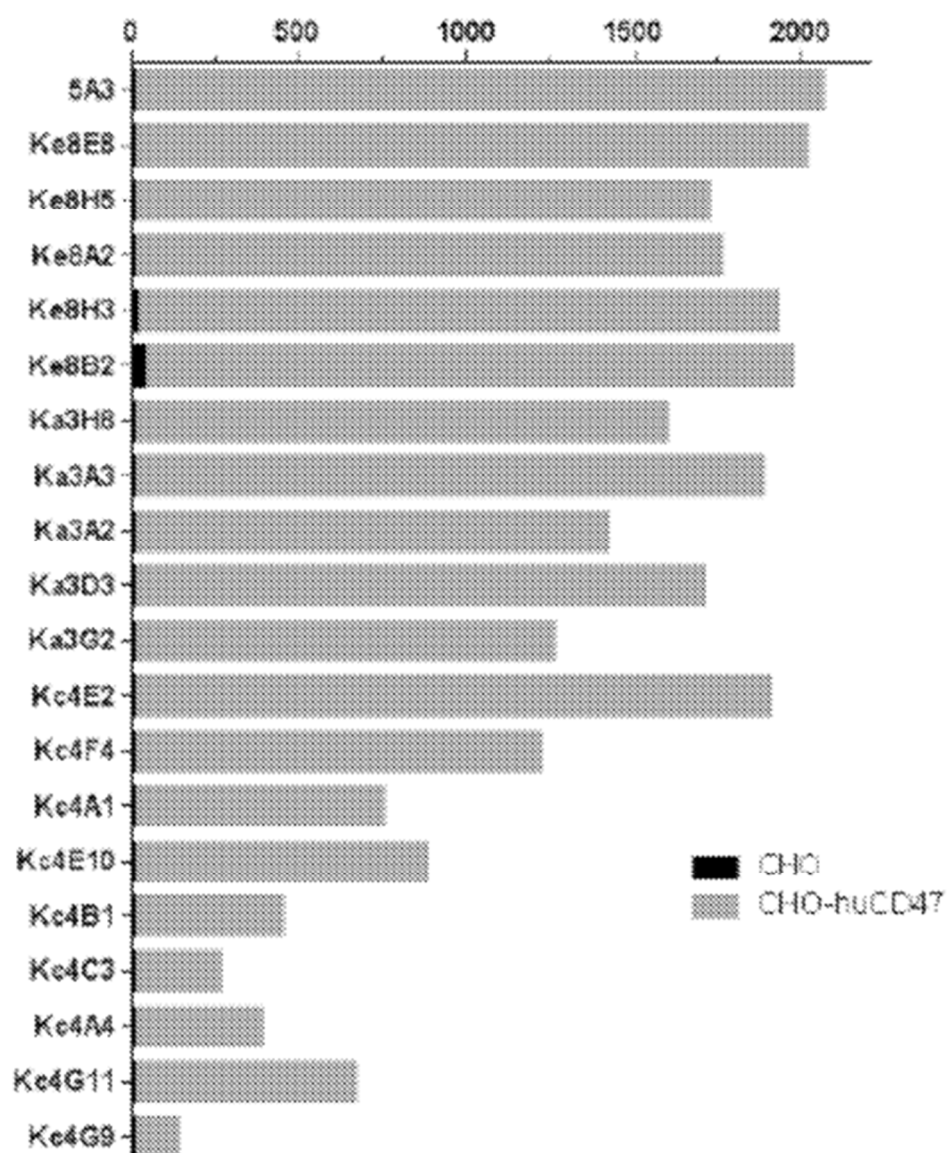


FIGURA 4
Unión celular (MFI)

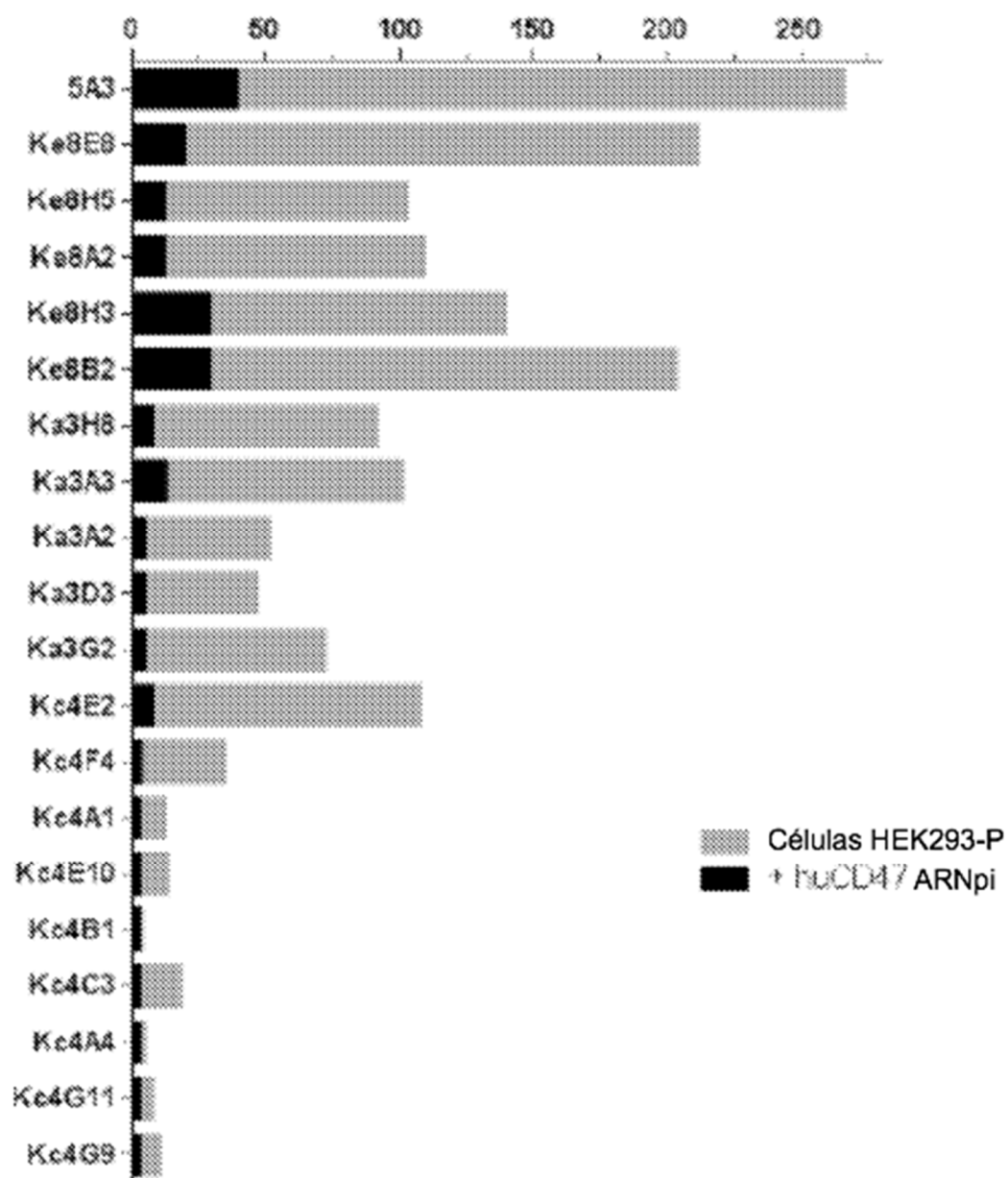


FIGURA 5
Unión celular [MFI]

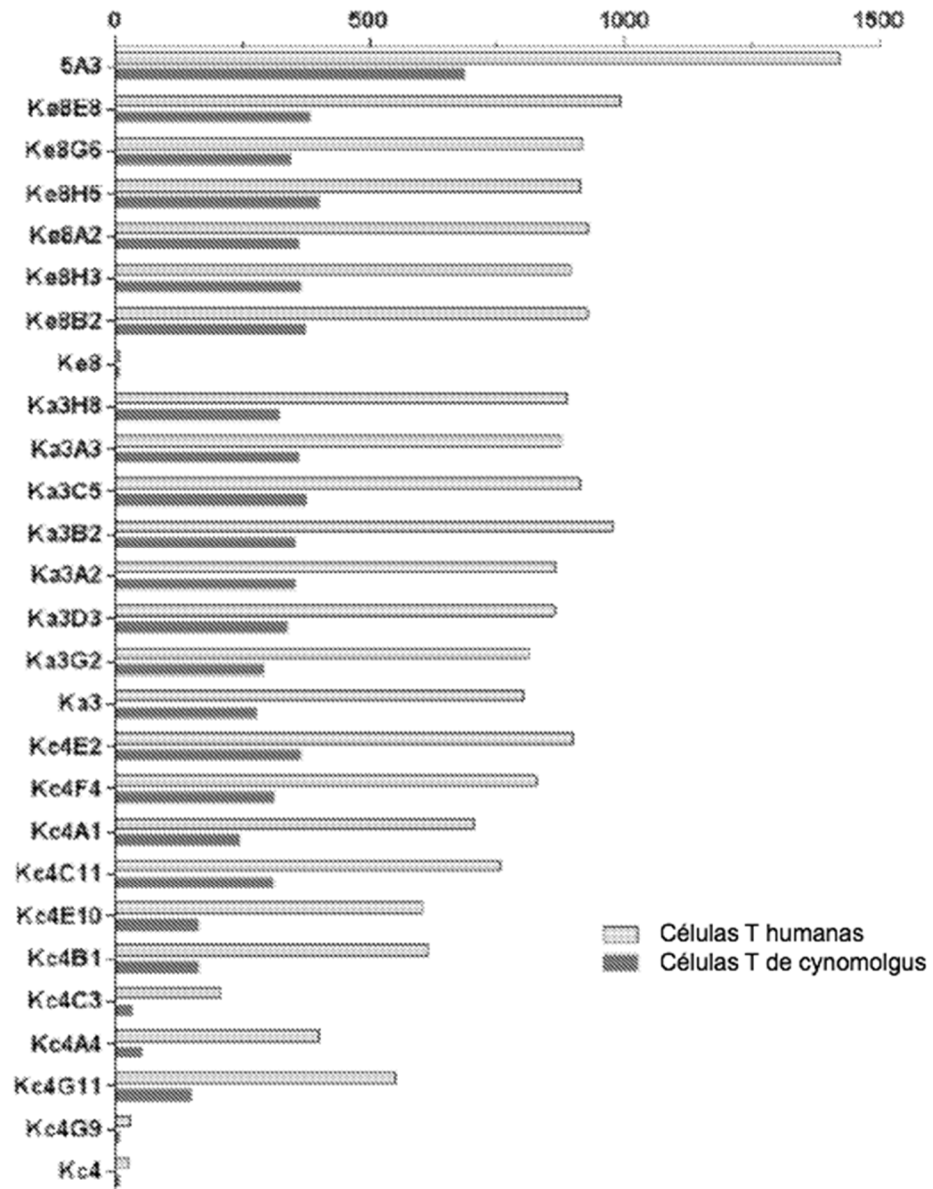


FIGURA 6

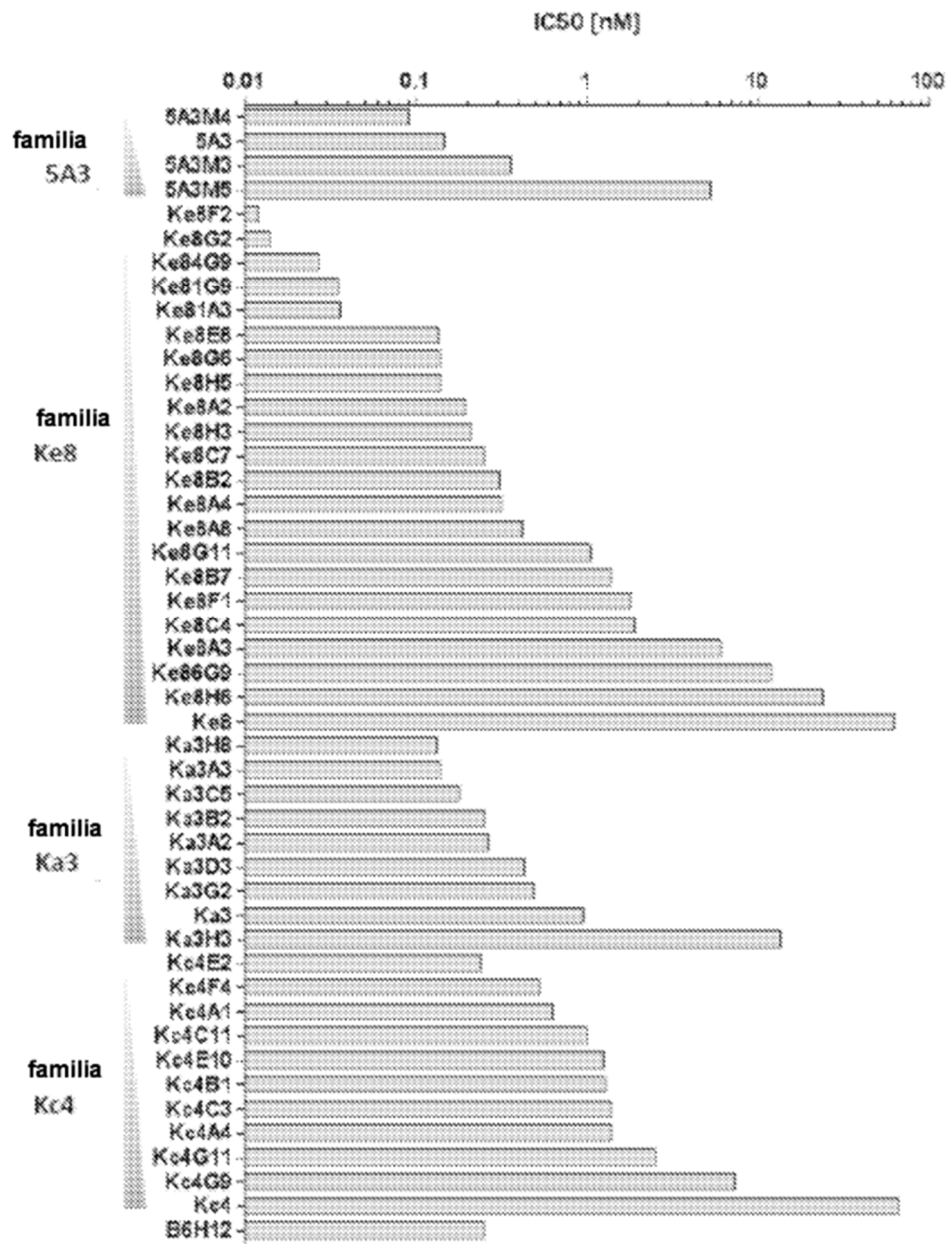


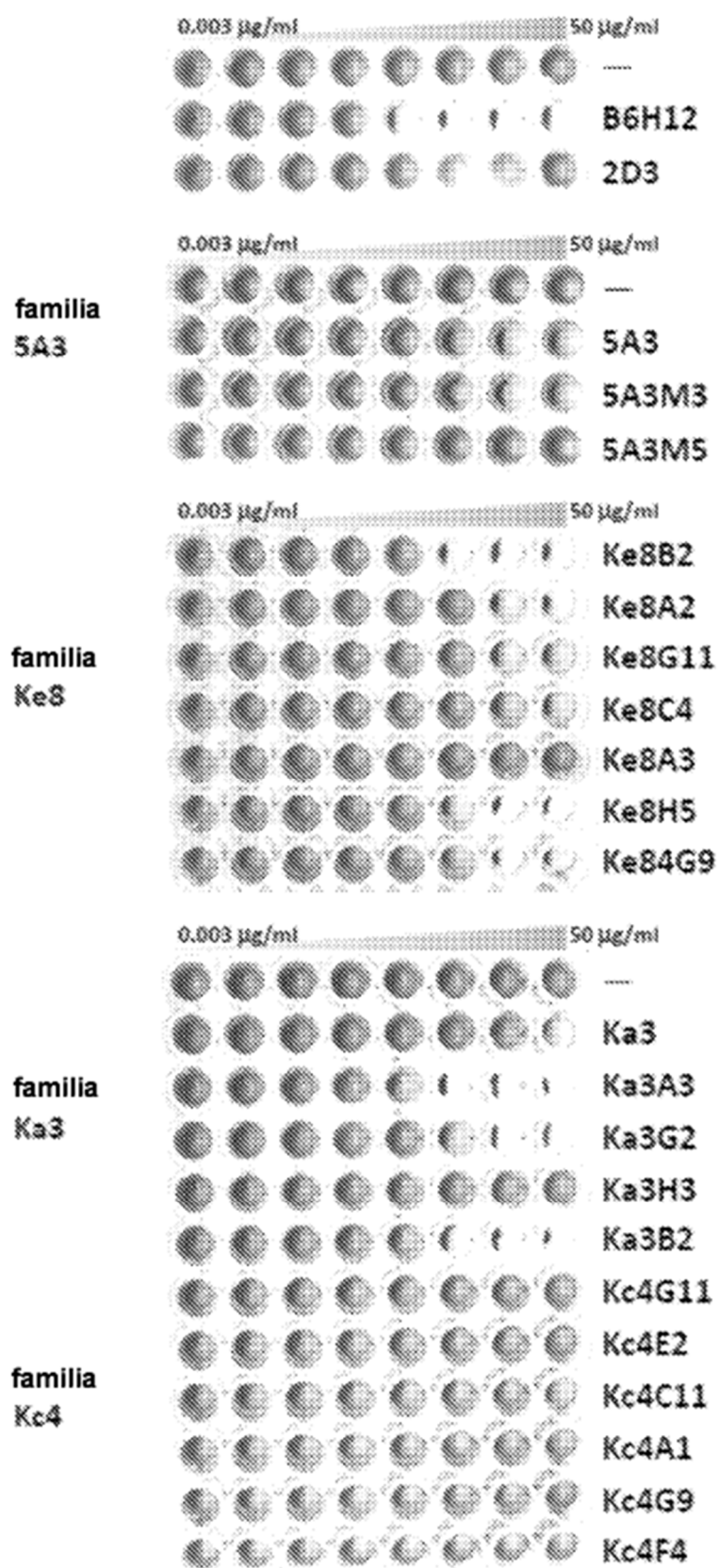
FIGURA 7

FIGURA 8

Unión en células Raji

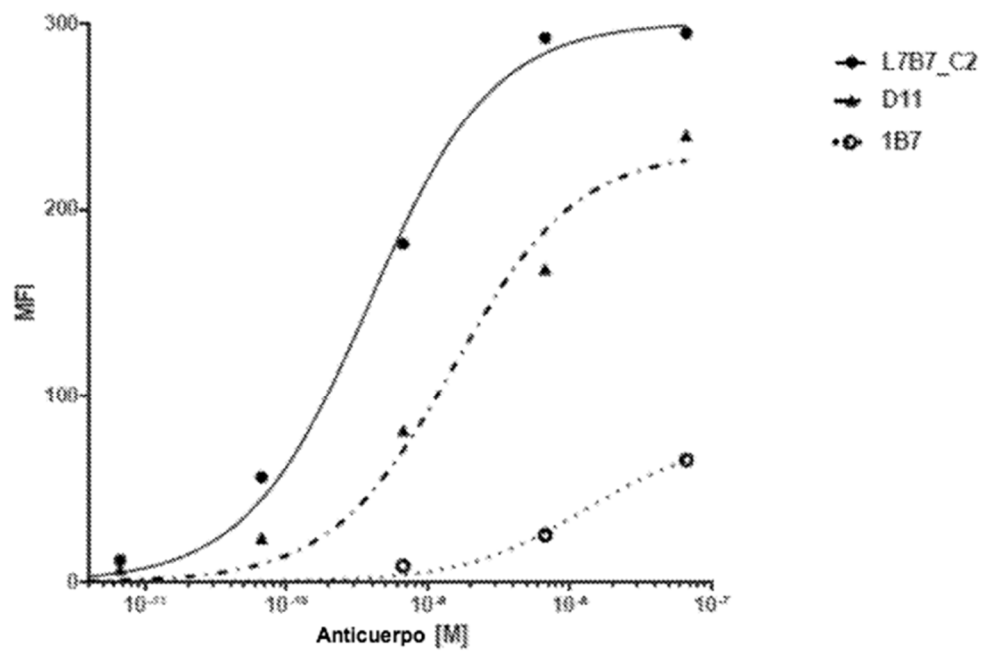


FIGURA 9A

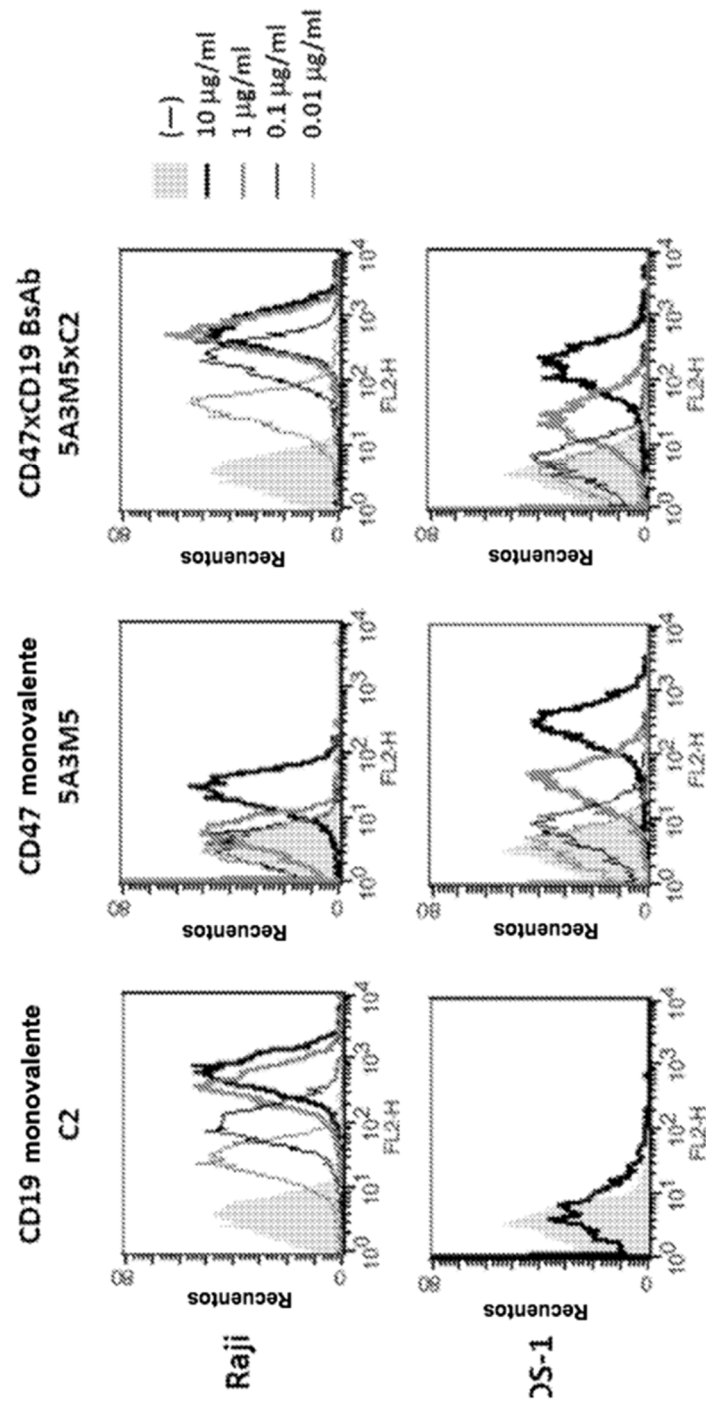


FIGURA 9B

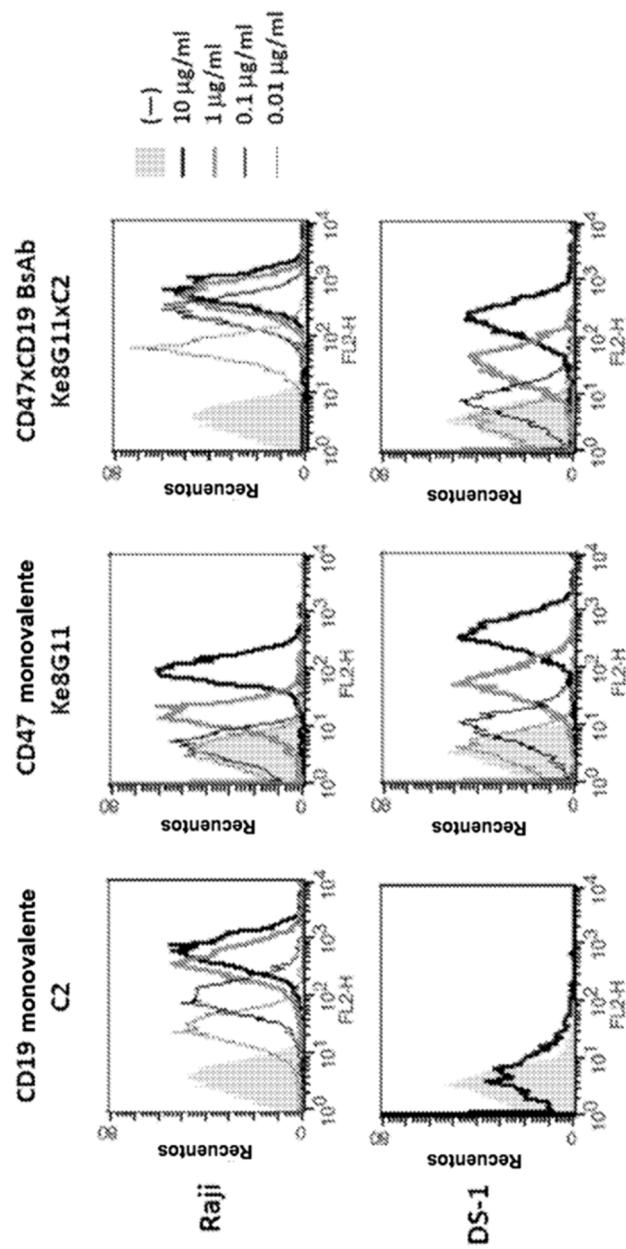


FIGURA 9C

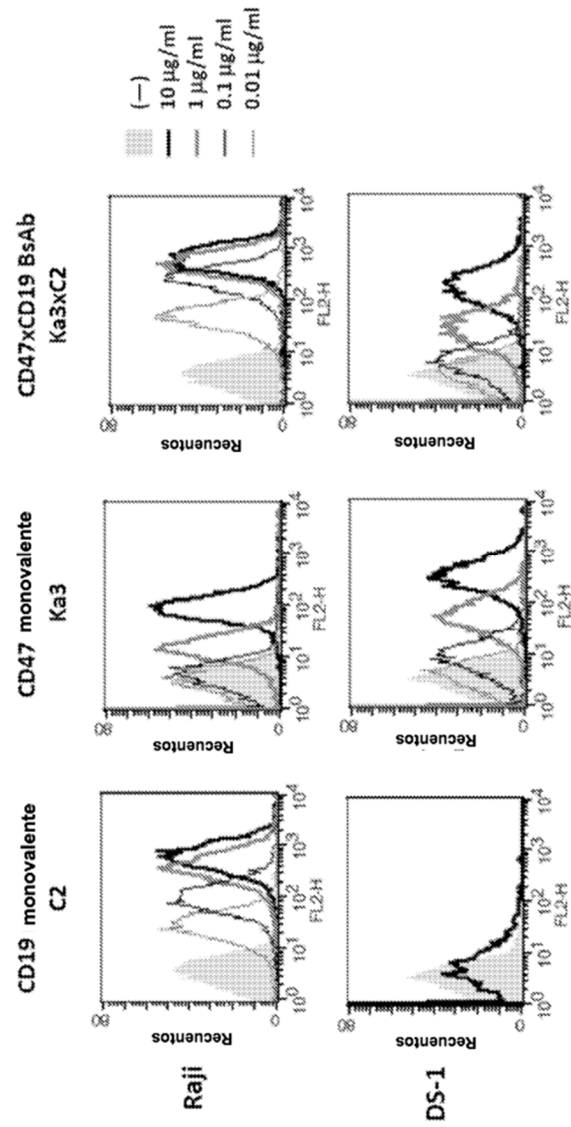


FIGURA 10

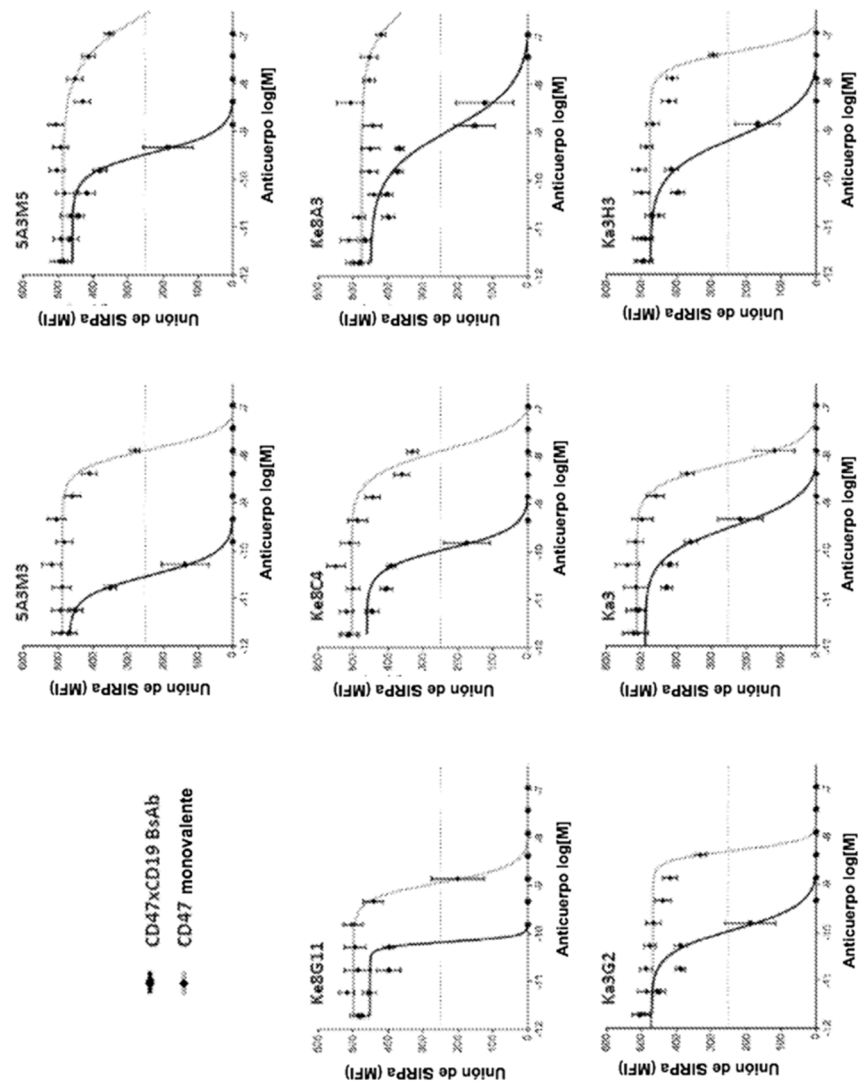


FIGURA 11A

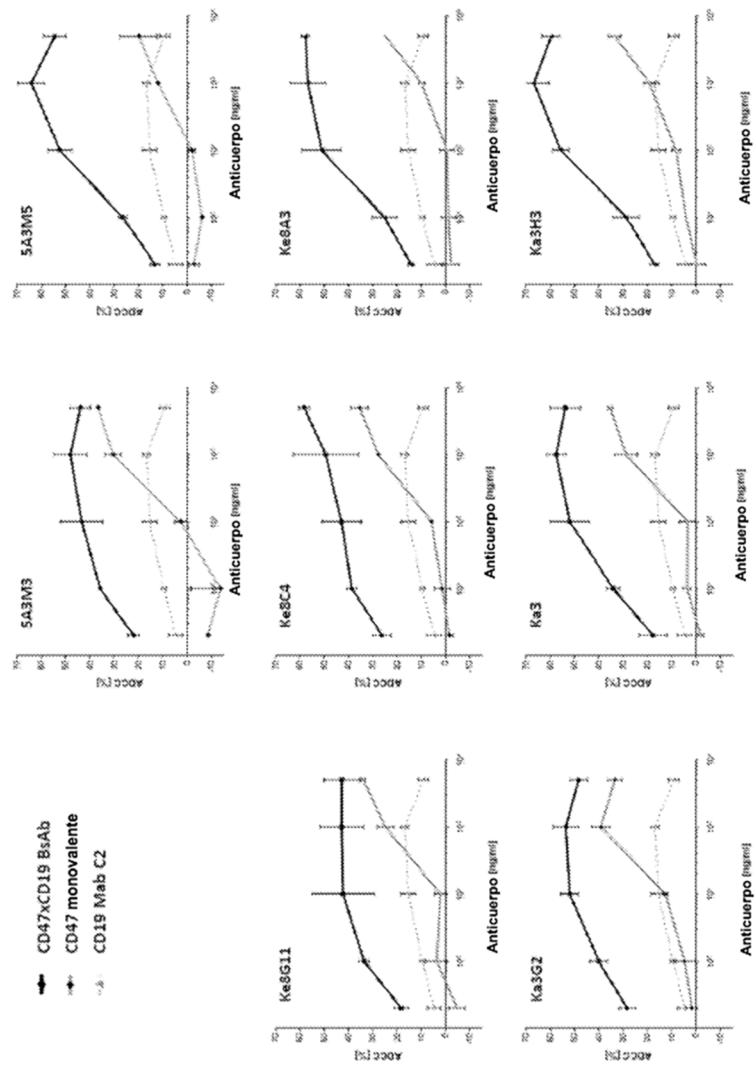


FIGURA 11B

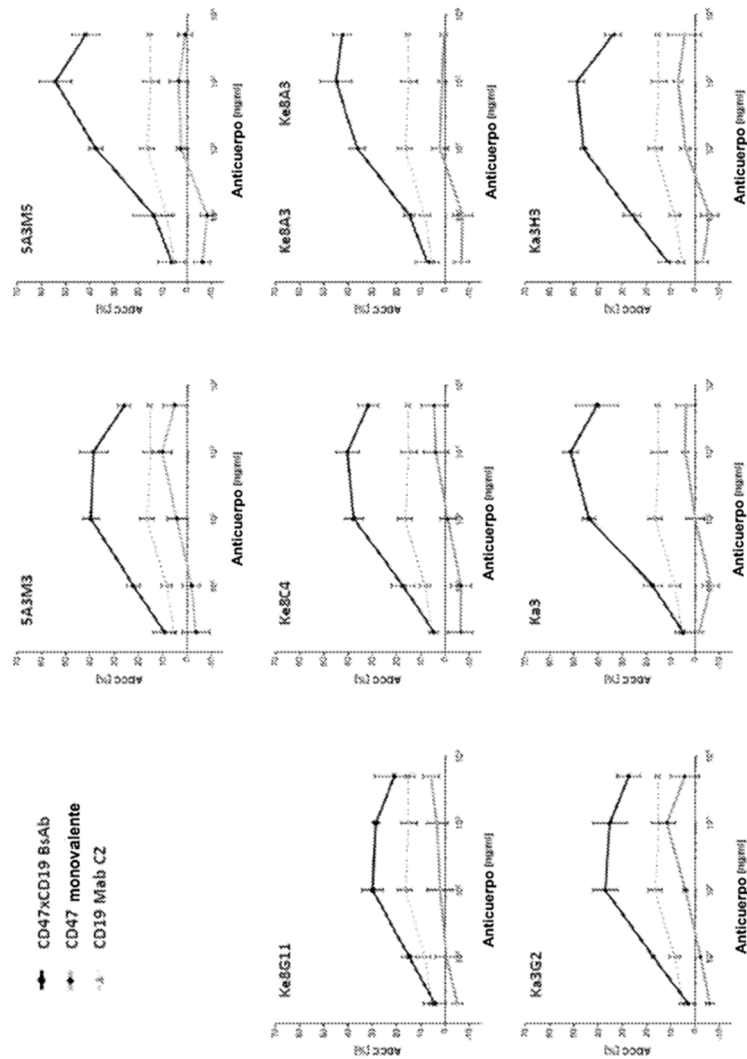


FIGURA 11C

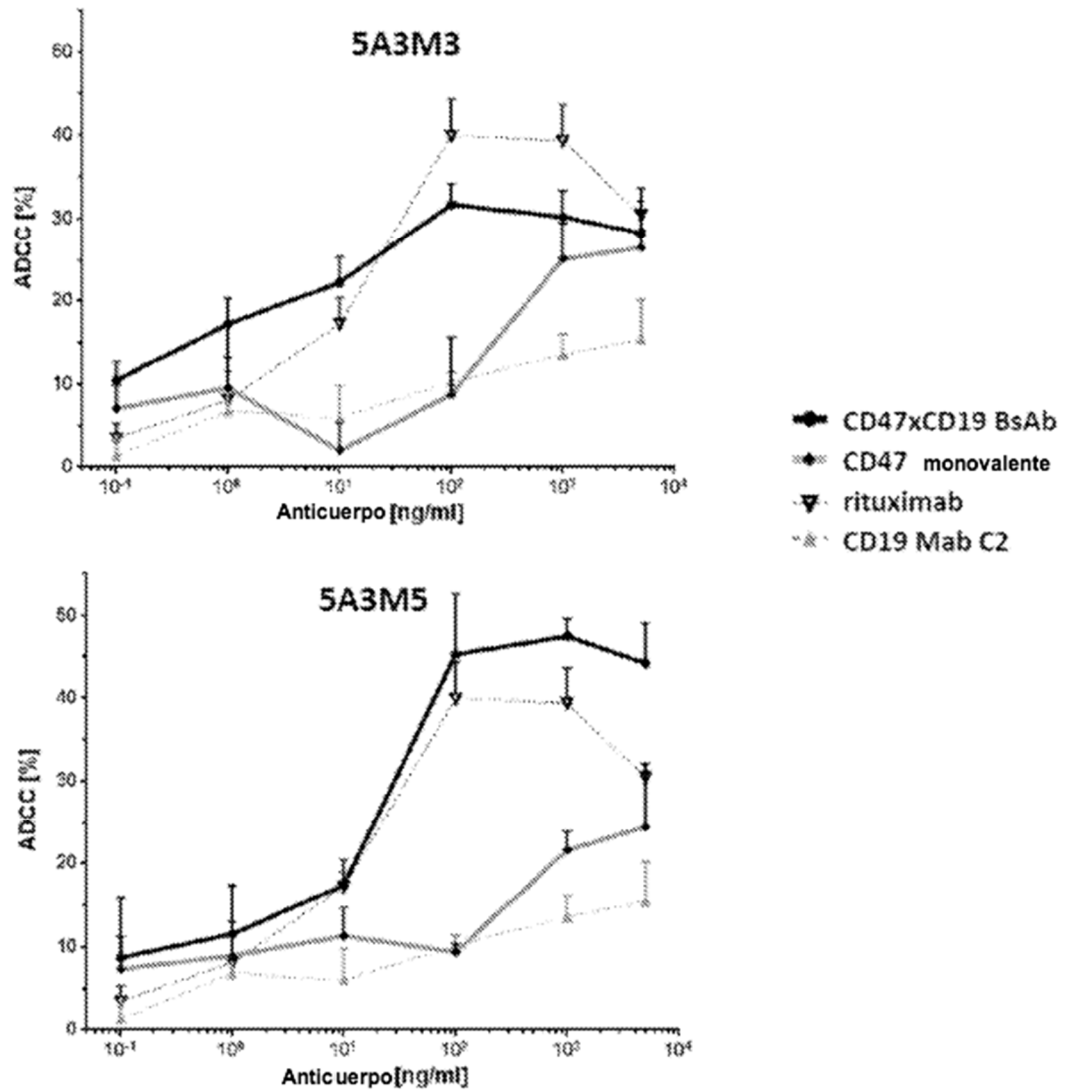


FIGURA 12

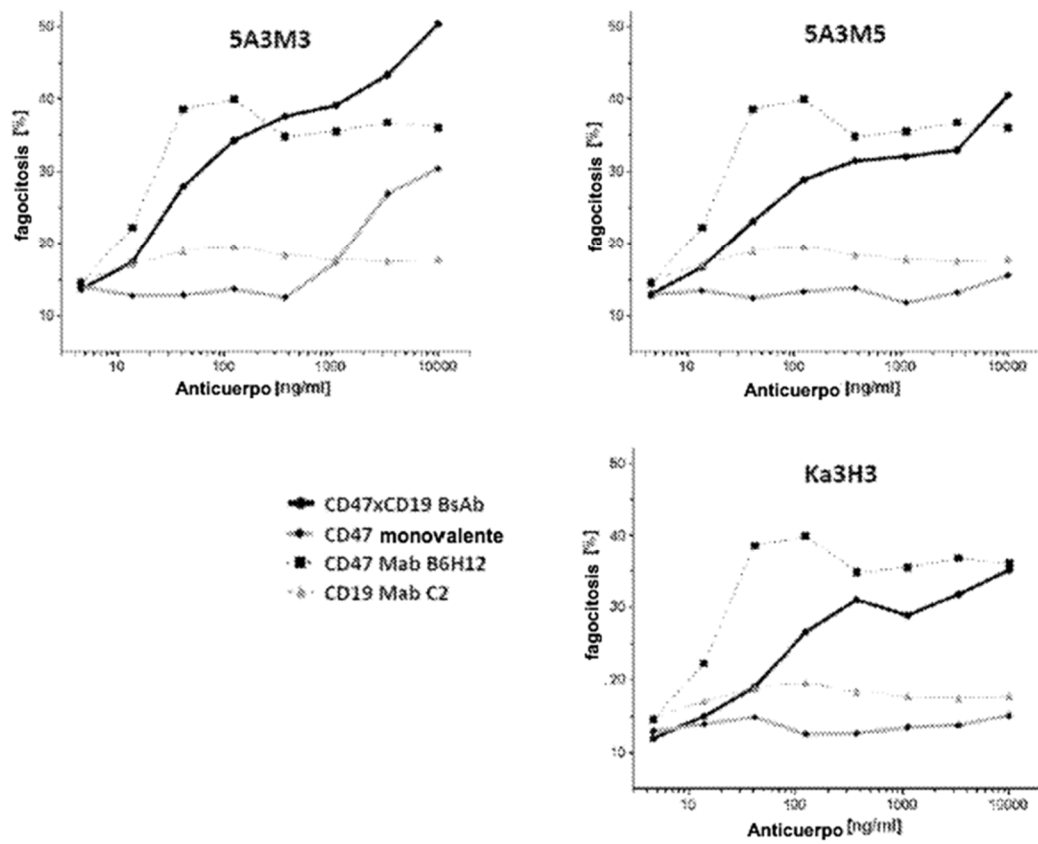


FIGURA 13

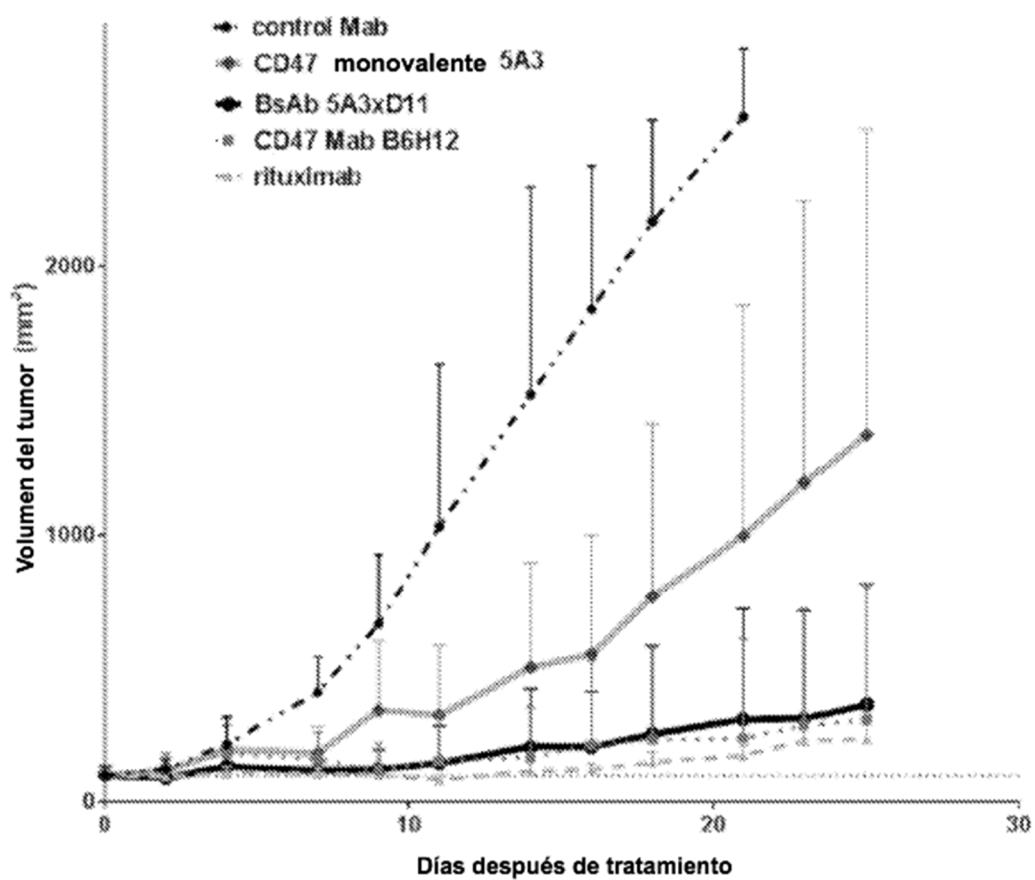


FIGURA 14

