

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 787 708**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2008.01)

C12Q 1/6886 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.04.2016 PCT/EP2016/058061**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2016 WO16166124**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2016 E 16717324 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 3283644**

54 Título: **Métodos y composiciones para la predicción de la eficacia terapéutica de tratamientos contra el cáncer y el pronóstico del cáncer**

30 Prioridad:

15.04.2015 WO PCT/EP2015/058212

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

16.10.2020

73 Titular/es:

ASTELLAS PHARMA INC. (50.0%)

**5-1, Nihonbashi-Honcho 2-Chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8411, JP y**

**TRANSLATIONALE ONKOLOGIE AN DER
UNIVERSITÄTSMEDIZIN DER JOHANNES
GUTENBERG UNIVERSITÄT MAINZ GMBH
(TRON) (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SAHIN, UGUR;
TÜRECI, ÖZLEM y
MAURUS, DANIEL**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 787 708 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

Métodos y composiciones para la predicción de la eficacia terapéutica de tratamientos contra el cáncer y el pronóstico del cáncer

5

Campo técnico de la invención

10

La invención se refiere generalmente a métodos y composiciones para la predicción de la eficacia terapéutica de tratamientos contra el cáncer y el pronóstico del cáncer. La invención describe marcadores que se asocian con resultados favorables y desfavorables, respectivamente, en ciertos tratamientos contra el cáncer y son útiles como marcadores pronósticos para el cáncer. Se describen métodos que involucran estos marcadores para predecir el beneficio de la terapia contra el cáncer y pronosticar el resultado clínico para pacientes con cáncer.

15

Antecedentes de la invención

20

Los cánceres del estómago y el esófago (gastroesofágico; GE) se encuentran entre los tumores malignos con la mayor necesidad médica insatisfecha. El cáncer gástrico es la segunda causa principal de muerte en todo el mundo. La incidencia de cáncer de esófago ha aumentado en las últimas décadas y la tasa general de supervivencia en cinco años para el cáncer GE es del 20-25 %, a pesar de la agresividad del tratamiento estándar establecido asociado con efectos secundarios sustanciales. La necesidad médica de los pacientes que padecen este tipo de cáncer es alta y se requieren fármacos innovadores.

25

La molécula de la unión estrecha claudina 18 isotipo 2 (CLDN18.2) es una variante de empalme asociada al cáncer de la Claudina 18 [Niimi, T., y otros, Mol Cell Biol, 2001. 21(21): p. 7380-90; Tureci, O., y otros, Gene, 2011. 481(2): p. 83-92]. La CLDN18.2 es una proteína transmembrana de 27,8 kDa que comprende cuatro dominios transmembrana con dos pequeños bucles extracelulares (bucle 1 abarcado por la región hidrófoba 1 y la región hidrófoba 2; bucle 2 abarcado por las regiones hidrófobas 3 y 4). La CLDN18.2 es un antígeno de linaje gástrico altamente selectivo, expresado exclusivamente en células epiteliales gástricas diferenciadas de corta duración y no detectable en ningún otro tejido humano normal. El antígeno se expresa ectópicamente a niveles significativos en una diversidad de cánceres humanos, lo que incluye el cáncer gastroesofágico y el pancreático [Sahin, U., y otros, Clin Cancer Res, 2008. 14(23): p. 7624-34]. La proteína CLDN18.2 se detecta con frecuencia, además, en metástasis de ganglios linfáticos de cáncer gástrico y en metástasis distantes. La CLDN18.2 parece involucrarse en la proliferación de células tumorales positivas para CLDN18.2, ya que la regulación negativa del objetivo mediante la tecnología ARNip resulta en la inhibición de la proliferación de células de cáncer gástrico.

35

El IMAB362 es un anticuerpo monoclonal quimérico del subtipo IgG1 dirigido contra la CLDN18.2. El IMAB362 reconoce el primer dominio extracelular de la CLDN18.2 con alta afinidad y especificidad y no se une a ningún otro miembro de la familia claudina, lo que incluye la variante 1 de empalme estrechamente relacionada de la Claudina 18 (CLDN18.1).

40

En xenoinjertos humanos que expresan CLDN18.2 se han observado beneficios de supervivencia y regresiones tumorales en ratones después de la administración del IMAB362. Cuando se administra por vía intravenosa en especies animales relevantes, no se observa toxicidad en el tejido gástrico ya que el epítipo objetivo no es accesible. Sin embargo, el objetivo del tumor se vuelve accesible para el IMAB362 durante la transformación maligna. El IMAB362 agrupa cuatro mecanismos de acción independientes altamente potentes: (i) citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), (ii) citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), (iii) inducción de apoptosis inducida por reticulación del objetivo en la superficie del tumor y (iv) inhibición directa de la proliferación.

45

50

Un ensayo previo de fase I evaluó el IMAB362 como monoterapia en una dosis única en pacientes con cáncer gastroesofágico en etapa tardía (documento WO2014/146672). En este ensayo se aplicaron como monoterapia cinco dosis de IMAB362 (33, 100, 300, 600 y 1000 mg/m²). Este estudio muestra que una sola administración de este anticuerpo es segura y bien tolerada en una dosis de hasta 1000 mg/m², ya que no pudieron observarse diferencias relevantes en el perfil de AE y otros parámetros de seguridad entre los grupos de dosis (AE = evento adverso). Se obtuvieron los mejores resultados con respecto a la actividad antitumoral para los grupos de 300 mg/m² y 600 mg/m². En dos pacientes del grupo de 300 mg/m² la enfermedad se controló y como solo tenían lesiones no objetivo se clasificaron como no CR, no PD (CR = respuesta completa; PD = enfermedad progresiva). La duración de no CR, no PD fue de aproximadamente dos meses y seis semanas, respectivamente. Los niveles de marcadores tumorales de estos tres pacientes se mantuvieron estables. Un paciente en el grupo de 600 mg/m² presentó enfermedad estable (SD). La duración de la SD fue de aproximadamente 2 meses.

55

60

Sobre la base de los mecanismos de acción altamente potentes para la muerte celular inducida del IMAB362, el beneficio de supervivencia de los ratones tratados con IMAB362 que portan un tumor positivo para la CLDN18.2, la ausencia de cualquier indicación de toxicidad relacionada con IMAB362 y los resultados prometedores del ensayo de fase I, se inició un estudio de fase IIa. Este ensayo clínico de fase IIa se realizó para determinar la seguridad, la tolerabilidad y la actividad antitumoral de dosis repetidas de IMAB362 en pacientes con enfermedad metastásica, refractaria o recurrente de adenocarcinoma avanzado del estómago o el esófago inferior comprobada mediante histología.

65

En este ensayo de fase IIa, el fármaco en investigación se aplicó en tres cohortes, que se reclutaron secuencialmente. Una primera cohorte de tres pacientes recibió dosis repetidas de IMAB362 a un nivel de dosis más bajo (300 mg/m² de área superficial corporal). El anticuerpo se administró como una infusión intravenosa de 2 h. Como no se detectó ninguna indicación de toxicidad relacionada con IMAB362 en la primera cohorte, la dosis de IMAB362 de la segunda cohorte (tres pacientes) se aumentó a 600 mg/m² de área superficial corporal. En una tercera cohorte, 19 pacientes se asignaron con la misma dosis (aplicación repetida de 600 mg/m² de área superficial corporal). Las muestras de los pacientes de esta cohorte se analizaron por varias pruebas analíticas complementarias, es decir, ADCC, CDC, inmunofenotipaje y polimorfismos inmunitarios genéticos. Todos los pacientes de todas las cohortes han recibido dosis repetidas de IMAB362 cada dos semanas en las visitas 2, 5, 6, 7 y 8 (5 aplicaciones).

La discrepancia de los tumores positivos al antígeno (que sobreexpresan el antígeno objetivo en un grado similar) con respecto a la capacidad de respuesta a la intervención con anticuerpos monoclonales terapéuticos tales como IMAB362 sugiere que hay factores adicionales que se asocian con el resultado de la terapia. Esto exige una selección cuidadosa de los pacientes que pueden beneficiarse de la terapia con anticuerpos.

Documentos de la técnica anterior Mellor y otros, 2013 (Journal of Hematology & Oncology 6: 1-10) y Zhang y otros, 2007 (Journal of Clinical Oncology 25: 3712-3718) informan que los polimorfismos específicos en los receptores gamma Fc FCGR2A y FCGR3A afectan el grado de la respuesta ADCC observada en el tratamiento de pacientes con cáncer con cetuximab, rituximab y trastuzumab monoclonales. Sin embargo, estos estudios solo permiten conclusiones limitadas sobre la capacidad de respuesta de tumores positivos para la CLDN18.2 a un régimen de tratamiento basado en un anticuerpo monoclonal dirigido a la CLDN18.2. Por lo tanto, existe la necesidad desarrollar una prueba para medir la elegibilidad de los pacientes para la terapia con anticuerpos. La presente invención aborda esta necesidad al proporcionar marcadores que se asocian con resultados favorables y desfavorables, respectivamente, en la terapia con anticuerpo. Además, la presente invención demuestra que estos marcadores son útiles como marcadores para pronosticar el resultado clínico para pacientes con cáncer.

Los hallazgos presentados en la presente descripción pueden usarse para seleccionar un tratamiento adecuado para un paciente con cáncer y, en particular, para decidir si la terapia con anticuerpos debe administrarse a un paciente con cáncer.

Resumen

La presente enseñanza proporciona métodos de genotipado de SNP (polimorfismo de un solo nucleótido), tales como para su uso para evaluar la posibilidad de un individuo de responder a un tratamiento terapéutico para el cáncer, para seleccionar un tratamiento o régimen preventivo (por ejemplo, para decidir si se administrará o no un agente terapéutico particular a un individuo que tiene cáncer, o que tiene un riesgo aumentado de desarrollar cáncer en el futuro), o para evaluar el pronóstico de un individuo para determinar la gravedad de la enfermedad y la recuperación.

La presente enseñanza se basa en el hallazgo de que ciertos genotipos para SNP se asocian con la sensibilidad/no sensibilidad del cáncer hacia el tratamiento con anticuerpos, tal como el tratamiento del cáncer positivo para la CLDN18.2, en particular el cáncer gastroesofágico positivo para la CLDN18.2 con IMAB362. La presente enseñanza se basa, además, en el hallazgo de que ciertos genotipos para SNP se asocian con el resultado clínico para pacientes con cáncer y, por lo tanto, son útiles para el pronóstico del cáncer.

En un aspecto, la enseñanza se refiere a un método para evaluar
 (i) si un paciente con cáncer que tiene un tumor positivo a un antígeno tumoral es un respondedor al tratamiento con un anticuerpo contra el antígeno tumoral, y/o
 (ii) si un paciente con cáncer, preferentemente, un paciente con cáncer que tiene un tumor positivo al antígeno tumoral, experimentará una supervivencia libre de progresión,
 dicho método comprende determinar el genotipo para uno o más polimorfismos de un solo nucleótido seleccionados del grupo que consiste en rs1801274 de FCGR2A, rs4072037 de MUC1, rs1800896 IL-10, rs1550117 de DNMT3A, rs12456284 de SMAD4, rs4444903 de EGF, rs16260 de CDH1, rs11615 de ERCC1 y rs396991 de FCGR3A en una muestra obtenida del paciente.

En una parte de la descripción, la presencia del genotipo heterocigoto rs1801274 de FCGR2A [CT] indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión.

En una parte de la descripción, la presencia del genotipo homocigoto rs1801274 de FCGR2A [TT] y/o el genotipo homocigoto rs1801274 de FCGR2A [CC] indica un riesgo aumentado de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo aumentado de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión.

En una modalidad, la presencia del genotipo homocigoto rs4072037 de MUC1 [AA] indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión. En una modalidad, la presencia del genotipo

homocigoto rs4072037 de MUC1 [GG] indica un riesgo aumentado de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo aumentado de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión.

5 En una modalidad, la presencia del genotipo homocigoto rs1800896 de IL-10 [GG] indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión. En una modalidad, la presencia del genotipo heterocigoto rs1550117 de DNMT3A [GA] indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión. En una modalidad, la presencia del genotipo heterocigoto rs12456284 de SMAD4 [GA] indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión. En una modalidad, la presencia del genotipo homocigoto rs4444903 de EGF [AA] indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión. En una modalidad, la presencia del genotipo homocigoto rs 16260 de CDH1 [AA] indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión.

20 En una modalidad, la presencia del genotipo homocigoto rs11615 de ERCC1 [TT] indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión.

25 En una parte de la descripción, la presencia del genotipo heterocigoto rs396991 de FCGR3A [TG] y/o el genotipo homocigoto rs396991 de FCGR3A [TT] indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión.

30 En una parte de la descripción, la presencia del genotipo homocigoto rs396991 de FCGR3A [GG] indica un riesgo aumentado de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo aumentado de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión.

En una modalidad, el antígeno tumoral es la proteína CLDN18.2.

35 En un aspecto, la enseñanza se refiere a un método para evaluar

(i) si un paciente con cáncer que tiene un tumor positivo para la CLDN18.2 responde al tratamiento con un anticuerpo contra la proteína CLDN18.2, y/o

40 (ii) si un paciente con cáncer, preferentemente, un paciente con cáncer que tiene un tumor positivo para la CLDN18.2, experimentará una supervivencia libre de progresión,

45 dicho método comprende determinar el genotipo para uno o más polimorfismos de un solo nucleótido seleccionados del grupo que consiste en rs4072037 de MUC1, rs1800896 de IL-10, rs1550117 de DNMT3A, rs12456284 de SMAD4, rs4444903 de EGF, rs16260 de CDH1 y rs11615 de ERCC1, en una muestra obtenida del paciente.

En una parte de la descripción, la presencia del genotipo heterocigoto rs1801274 de FCGR2A [CT] indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión.

50 En una parte de la descripción, la presencia del genotipo homocigoto rs1801274 de FCGR2A [TT] y/o el genotipo homocigoto rs1801274 de FCGR2A [CC] indica un riesgo aumentado de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo aumentado de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión.

55 En una modalidad, la presencia del genotipo homocigoto rs4072037 de MUC1 [AA] indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión.

60 En una modalidad, la presencia del genotipo homocigoto rs4072037 de MUC1 [GG] indica un riesgo aumentado de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo aumentado de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión.

65 En una modalidad, la presencia del genotipo homocigoto rs1800896 de IL-10 [GG] indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión.

En una modalidad, la presencia del genotipo heterocigoto rs1550117 de DNMT3A [GA] indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión.

5 En una modalidad, la presencia del genotipo heterocigoto rs12456284 de SMAD4 [GA] indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión.

10 En una modalidad, la presencia del genotipo homocigoto rs4444903 de EGF [AA] indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión.

15 En una modalidad, la presencia del genotipo homocigoto rs16260 de CDH1 [AA] indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión.

20 En una modalidad, la presencia del genotipo homocigoto rs11615 de ERCC1 [TT] indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión.

25 En una parte de la descripción, la presencia del genotipo heterocigoto rs396991 de FCGR3A [TG] y/o el genotipo homocigoto rs396991 de FCGR3A [TT] indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión.

En una parte de la descripción, la presencia del genotipo homocigoto rs396991 de FCGR3A [GG] indica un riesgo aumentado de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo aumentado de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión.

30 En una modalidad de todos los aspectos de la enseñanza, el anticuerpo actúa mediante el reclutamiento del sistema inmunitario del paciente para destruir las células tumorales. En una modalidad, el anticuerpo actúa a través de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) y/o la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). En una modalidad, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En una modalidad de todos los aspectos de la enseñanza, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 17 o 51 o un fragmento de estas y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 24 o un fragmento de esta.

35 En una modalidad de todos los aspectos de la enseñanza, la ausencia de capacidad de respuesta al tratamiento con el anticuerpo comprende una reducción relativa en una o más de supervivencia, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de recurrencia distante y enfermedad estable.

40 En un aspecto, la enseñanza se refiere a un método para tratar a un paciente con cáncer, dicho método comprende

45 a. evaluar si el paciente con cáncer es un respondedor al tratamiento con un anticuerpo mediante el método de la enseñanza y

50 b. (i) tratar al paciente con cáncer con un anticuerpo si el paciente tiene un riesgo reducido de no ser un respondedor al tratamiento con el anticuerpo o (ii) no tratar al paciente con cáncer con un anticuerpo y/o tratar al paciente con un régimen de tratamiento que comprende un tratamiento que es diferente de un tratamiento con un anticuerpo si el paciente tiene un riesgo aumentado de no ser un respondedor al tratamiento con el anticuerpo.

55 En una parte de la descripción, el régimen de tratamiento comprende un tratamiento que no depende del sistema inmunitario del paciente. En una parte de la descripción, el régimen de tratamiento no comprende un tratamiento con un anticuerpo que actúa mediante el reclutamiento del sistema inmunitario del paciente para destruir las células tumorales. En una parte de la descripción, el régimen de tratamiento comprende cirugía, quimioterapia y/o radiación. En una parte de la descripción, el régimen de tratamiento comprende un tratamiento con un inhibidor de molécula pequeña del antígeno tumoral y/o un conjugado anticuerpo-fármaco en donde el anticuerpo se dirige contra el antígeno tumoral. En una parte de la descripción, el conjugado anticuerpo-fármaco es un anticuerpo acoplado a un resto radioactivo, quimioterapéutico o de toxina. En una parte de la descripción, el conjugado anticuerpo-fármaco es un anticuerpo acoplado a un compuesto citostático o citotóxico.

60 En un aspecto, la enseñanza se relaciona con un método para evaluar el resultado clínico para un paciente con cáncer, dicho método comprende determinar el genotipo para uno o más polimorfismos de un solo nucleótido seleccionados del grupo que consiste en rs1801274 de FCGR2A, rs4072037 de MUC1, rs1800896 de IL-10, rs1550117 de DNMT3A, rs12456284 de SMAD4, rs4444903 de EGF, rs16260 de CDH1, rs11615 de ERCC1 y rs396991 de FCGR3A en una muestra obtenida del paciente.

ES 2 787 708 T3

- En una parte de la descripción, la presencia del genotipo heterocigoto rs1801274 de FCGR2A [CT] indica un riesgo reducido de mal resultado clínico.
- 5 En una parte de la descripción, la presencia del genotipo homocigoto rs1801274 de FCGR2A [TT] y/o el genotipo homocigoto rs1801274 de FCGR2A [CC] indica un riesgo aumentado de mal resultado clínico.
- En una modalidad, la presencia del genotipo homocigoto rs4072037 de MUC1 [AA] indica un riesgo reducido de mal resultado clínico.
- 10 En una modalidad, la presencia del genotipo homocigoto rs4072037 de MUC1 [GG] indica un riesgo aumentado de mal resultado clínico.
- En una modalidad, la presencia del genotipo homocigoto rs1800896 de IL-10 [GG] indica un riesgo reducido de mal resultado clínico.
- 15 En una modalidad, la presencia del genotipo heterocigoto rs1550117 de DNMT3A [GA] indica un riesgo reducido de mal resultado clínico.
- En una modalidad, la presencia del genotipo heterocigoto rs12456284 de SMAD4 [GA] indica un riesgo reducido de mal resultado clínico.
- 20 En una modalidad, la presencia del genotipo homocigoto rs4444903 de EGF [AA] indica un riesgo reducido de mal resultado clínico.
- 25 En una modalidad, la presencia del genotipo homocigoto rs16260 de CDH1 [AA] indica un riesgo reducido de mal resultado clínico.
- En una modalidad, la presencia del genotipo homocigoto rs11615 de ERCC1 [TT] indica un riesgo reducido de mal resultado clínico.
- 30 En una parte de la descripción, la presencia del genotipo heterocigoto rs396991 de FCGR3A [TG] y/o el genotipo homocigoto rs396991 de FCGR3A [TT] indica un riesgo reducido de mal resultado clínico.
- 35 En una parte de la descripción, la presencia del genotipo homocigoto rs396991 de FCGR3A [GG] indica un riesgo aumentado de mal resultado clínico.
- En una parte de la descripción, evaluar el resultado clínico para un paciente con cáncer comprende predecir la posibilidad de una o más de supervivencia, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de recurrencia distante y enfermedad estable. En una parte de la descripción, el mal resultado clínico comprende una reducción relativa en una o más de supervivencia, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de recurrencia distante y enfermedad estable.
- 40 En una parte de la descripción, el paciente tiene un tumor positivo a un antígeno tumoral y recibe un tratamiento con un anticuerpo contra el antígeno tumoral.
- 45 En todos los aspectos de la enseñanza, la muestra es una muestra que comprende ADN. En una modalidad, el ADN se ha extraído a partir de una muestra corporal del paciente. En una parte de la descripción, el ADN se ha extraído a partir de la sangre.
- 50 En una modalidad de todos los aspectos de la enseñanza, el tumor es un tumor sólido. En una modalidad, el tumor es un tumor gastroesofágico. En una modalidad, el tumor es un adenocarcinoma avanzado del estómago o el esófago inferior. En una modalidad, el cáncer es cáncer gastroesofágico. En una modalidad, el cáncer es un adenocarcinoma avanzado del estómago o el esófago inferior.
- 55 En una parte adicional de la descripción, la presente enseñanza se refiere a un kit que comprende medios para determinar el genotipo para uno o más polimorfismos de un solo nucleótido seleccionados del grupo que consiste en rs1801274 de FCGR2A, rs4072037 de MUC1, rs1800896 de IL-10, rs1550117 de DNMT3A, rs12456284 de SMAD4, rs4444903 de EGF, rs16260 de CDH1, rs11615 de ERCC1 y rs396991 de FCGR3A en una muestra obtenida del paciente. En una parte de la descripción, dicho kit es útil para llevar a cabo los métodos de todos los aspectos de la presente enseñanza. En una parte de la descripción, dicho kit comprende, además, un soporte de datos. En una parte preferida de la descripción, dicho soporte de datos es un soporte de datos electrónico o no electrónico. En una modalidad, dicho soporte de datos comprende instrucciones sobre cómo llevar a cabo los métodos de todos los aspectos de la enseñanza.
- 60 Otros objetos, ventajas y características de la presente enseñanza serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada considerada junto con las figuras acompañantes.
- 65

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Polimorfismos de un solo nucleótido con un cambio de frecuencia de genotipo significativo estadísticamente entre la población de pacientes y de control (prueba χ^2 , $p < 0,05$).

5

Se indica la asignación de genotipos específicos de SNP a secciones de barra. Pac. Población de pacientes, Co. Población de control.

Figura 2: Frecuencia relativa de genotipos de riesgo homocigotos por paciente en relación con el número de factores de riesgo de SNP investigados por paciente. Los pacientes se clasifican según la frecuencia aumentada de factores de riesgo homocigotos acumulados.

10

Figura 3: Supervivencia libre de progresión de pacientes PP diferenciados por el genotipo rs1801274 (FCGR2A) (curva de Kaplan-Meier)

15

Figura 4: Supervivencia libre de progresión de pacientes FAS diferenciados por el genotipo rs1801274 (FCGR2A) (curva de Kaplan-Meier)

Figura 5: Supervivencia libre de progresión de pacientes PP diferenciados por el genotipo rs1800896 (IL-10) (curva de Kaplan-Meier)

20

Figura 6: Supervivencia libre de progresión de pacientes FAS diferenciados por el genotipo rs1800896 (IL-10) (curva de Kaplan-Meier)

25

Figura 7: Supervivencia libre de progresión de pacientes FAS diferenciados por el genotipo rs1550117 (DNMT3A) (curva de Kaplan-Meier)

Figura 8: Supervivencia libre de progresión de pacientes PP diferenciados por el genotipo rs12456284 (SMAD4) (curva de Kaplan-Meier)

30

Figura 9: Supervivencia libre de progresión de pacientes PP diferenciados por el genotipo rs4072037 (MUC1) (curva de Kaplan-Meier)

Figura 10: Supervivencia libre de progresión de pacientes FAS diferenciados por el genotipo rs4072037 (MUC1) (curva de Kaplan-Meier)

35

Figura 11: Supervivencia libre de progresión de pacientes FAS diferenciados por el genotipo rs4444903 (EGF) (curva de Kaplan-Meier)

Figura 12: Supervivencia libre de progresión de pacientes FAS diferenciados por el genotipo rs16260 (CDH1) (curva de Kaplan-Meier)

40

Figura 13: Supervivencia libre de progresión de pacientes PP diferenciados por el genotipo rs11615 (ERCC1) (curva de Kaplan-Meier)

45

Figura 14: Supervivencia libre de progresión de pacientes PP diferenciados por el genotipo rs396991 (FCGR3A) (curva de Kaplan-Meier)

Descripción detallada

50

Aunque la presente invención se describe en detalle más abajo, debe entenderse que esta invención no se limita a las metodologías, protocolos y reactivos particulares descritos en la presente descripción, ya que pueden variar. Debe entenderse, también, que la terminología utilizada en la presente descripción es para el propósito de describir modalidades particulares solamente, y no pretende limitar el alcance de la presente invención la cual se limitará solamente por las reivindicaciones anexas. A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente descripción tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica.

55

A continuación, se describirán los elementos de la presente invención. Estos elementos se enumeran con modalidades específicas, sin embargo, debe entenderse que pueden combinarse de cualquier manera y en cualquier número para crear modalidades adicionales. Los ejemplos descritos de diversas maneras y las modalidades preferidas no deben interpretarse como que limitan la presente invención a solamente las modalidades descritas explícitamente. Debe entenderse que esta descripción sustenta y abarca modalidades que combinan las modalidades descritas explícitamente con cualquier cantidad de elementos descritos y/o preferidos. Además, cualquiera de las permutaciones y combinaciones de todos los elementos descritos en esta solicitud deben considerarse descritas por la descripción de la presente solicitud a menos que el contexto lo indique de cualquier otra manera.

60

65

Preferentemente, los términos que se usan en la presente descripción se definen como se describe en "A multilingual glossary of biotechnological terms: (IUPAC Recommendations)", H.G.W. Leuenberger, B. Nagel, y H. Kölbl, Eds., Helvetica Chimica Acta, CH-4010 Basel, Suiza, (1995).

- 5 La práctica de la presente enseñanza empleará, a menos que se indique de cualquier otra manera, métodos convencionales de química, bioquímica, biología celular, inmunología y técnicas de ADN recombinante que se explican en la literatura del campo (consultar, por ejemplo, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2da Edición, J. Sambrook y otros eds., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor 1989).
- 10 A lo largo de esta descripción y de las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra "comprender", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un miembro declarado, entero o etapa o grupo de miembros, enteros o etapas pero no la exclusión de ningún otro miembro, entero o etapa o grupo de miembros, enteros o etapas aunque en algunas modalidades tal otro miembro entero, o etapa o grupo de miembros, enteros o etapas pueden excluirse, es decir, el tema consiste en la inclusión de un miembro
- 15 declarado, entero o etapa o grupo de miembros, enteros o etapas. Los términos "un" y "una" y "el/la" y referentes similares usados en el contexto para describir la enseñanza (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de cualquier otra manera en la presente descripción, o claramente se contradiga por el contexto. La enumeración de los intervalos de valores en la presente descripción pretende servir simplemente como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado
- 20 que se encuentra dentro del intervalo. Todos los métodos que se describen en la presente descripción pueden llevarse a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otra manera en la presente descripción o que el contexto lo contradiga claramente de otra manera. Los presentes inventores proporcionan pruebas para medir la elegibilidad de los pacientes para ciertos tratamientos contra el cáncer, en particular la terapia con anticuerpos, y para extraer conclusiones sobre el pronóstico de un paciente con cáncer. Los resultados obtenidos mediante el uso de estas pruebas le permiten al médico decidir un tratamiento adecuado para un paciente con cáncer y, en particular, decidir si la terapia con anticuerpos debe administrarse a un paciente con cáncer en particular.

El término "polimorfismo de un solo Nucleótido" o "SNP" se refiere a una variación de secuencia de ADN que se produce comúnmente dentro de una población en la que un solo nucleótido en el genoma (u otra secuencia compartida) difiere

30 entre los miembros de una especie biológica o cromosomas apareados. Los SNP pueden producirse dentro de secuencias codificantes de genes, regiones no codificantes de genes, o en regiones intergénicas (regiones entre genes). Los SNP dentro de una secuencia codificante pueden pero no cambian necesariamente la secuencia de aminoácidos de la proteína que se produce, debido a la degeneración del código genético. Por lo tanto, los SNP en la región codificante son de dos tipos, SNP sinónimos y no sinónimos. Los SNP sinónimos no afectan la secuencia de la proteína, mientras que los SNP no sinónimos cambian la secuencia de aminoácidos de la proteína. Los SNP no sinónimos son de dos tipos: con sentido erróneo y sin sentido. Los SNP que no se encuentran en regiones codificantes de proteínas aún pueden afectar el corte y empalme de genes, la unión del factor de transcripción, la degradación del ARN mensajero o la secuencia de ARN no codificante. La expresión génica afectada por este tipo de SNP se denomina como un eSNP (SNP de expresión) y puede estar aguas arriba o aguas abajo del gen.

40 Pueden usarse diversos métodos conocidos en la técnica para determinar el genotipo de los SNP. Los métodos analíticos para descubrir SNP nuevos y detectar SNP conocidos incluyen, por ejemplo, secuenciación de ADN, electroforesis capilar, espectrometría de masas, polimorfismo de conformación monocatenaria (SSCP), análisis electroquímico, HPLC desnaturalizante y electroforesis en gel, polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción y análisis de hibridación.

45 El proceso de determinar qué nucleótido se presenta en una posición de SNP particular descrita en la presente descripción, para uno de los alelos o para ambos, puede denominarse mediante frases tales como "determinar el genotipo para un SNP" o "genotipado de SNP". Por lo tanto, estas frases pueden referirse a la detección de un solo alelo (nucleótido) en una posición de SNP o pueden abarcar la detección de ambos alelos (nucleótidos) en una posición de SNP (tal como para determinar el estado homocigoto o heterocigoto de una posición de SNP). Además, estas frases también pueden referirse a la detección de un residuo de aminoácido codificado por un SNP (tal como residuos de aminoácidos alternativos que se codifican por diferentes codones creados por nucleótidos alternativos en una posición de SNP).

55 Un reactivo que detecta específicamente una posición de SNP objetivo específica descrito en la presente descripción, y que es específico, preferentemente, para un nucleótido en particular (alelo) de la posición de SNP objetivo (es decir, el reactivo, preferentemente, puede diferenciar entre diferentes nucleótidos alternativos en una posición específica de SNP, lo que permite de esta manera identificar el nucleótido presente en la posición de SNP objetivo a determinar) puede usarse para la detección de SNP. Típicamente, dicho reactivo de detección se hibrida con una molécula de ácido nucleico que contiene el SNP objetivo mediante el emparejamiento de bases complementarias de una manera específica de secuencia, y discrimina la secuencia variable objetivo de otras secuencias de ácido nucleico tales como una forma conocida en la técnica en una muestra de prueba. Un ejemplo de un reactivo de detección es un cebador o sonda de ácido nucleico de origen no natural que se hibrida a un ácido nucleico objetivo que contiene un SNP descrito en la presente descripción. En una modalidad preferida, dicho cebador o sonda puede diferenciar entre ácidos nucleicos que tienen un nucleótido en particular (alelo) en la posición de SNP objetivo de otros ácidos nucleicos que tienen un nucleótido diferente en la misma

60 posición de SNP objetivo. Además, un reactivo de detección puede hibridarse a una región específica en dirección 5' y/o 3' con respecto a la posición de SNP. Será evidente para un experto en la técnica que dichos reactivos de detección, tales

como dichos cebadores y sondas, son directamente útiles como reactivos para genotipar uno o más de los SNP descritos en la presente descripción, y pueden incorporarse en cualquier formato de kit.

5 Para analizar los SNP, puede ser apropiado usar oligonucleótidos específicos para alelos de SNP alternativos. Dichos oligonucleótidos que detectan variaciones de un solo nucleótido en secuencias objetivo pueden denominarse mediante términos tales como "oligonucleótidos específicos de alelo", "sondas específicas de alelo" o "cebadores específicos de alelo".

10 Un reactivo de detección de SNP puede marcarse con un indicador tal como un colorante indicador fluorogénico que emite una señal detectable. Si bien el colorante indicador preferido es un colorante fluorescente, es adecuado cualquier colorante indicador que pueda unirse a un reactivo de detección tal como una sonda o cebador oligonucleotídico de acuerdo con la enseñanza. En aún otra modalidad, el reactivo de detección puede marcarse, además, con un colorante inhibidor, especialmente cuando el reactivo se usa como una sonda autoextinguible tal como una sonda TaqMan. Los reactivos de detección de SNP descritos en la presente descripción pueden contener, además, otros marcadores, lo que incluye, pero no se limita a, biotina para la unión a estreptavidina, hapteno para la unión a anticuerpo y oligonucleótido para la unión a otro oligonucleótido complementario.

20 De acuerdo con la presente enseñanza, también se contemplan reactivos que no contienen (o que no son complementarios a) un nucleótido de SNP a identificar, pero que se usan para analizar uno o más SNP descritos en la presente descripción. Por ejemplo, los cebadores que flanquean, pero no se hibridan directamente a una posición de SNP objetivo son útiles en reacciones de extensión por cebadores en las que los cebadores se hibridan a una región adyacente a la posición de SNP objetivo (es decir, dentro de uno o más nucleótidos a partir del sitio de SNP objetivo). Durante la reacción de extensión por cebador, un cebador típicamente no puede extenderse más allá de un sitio de SNP objetivo si un nucleótido en particular (alelo) se presenta en ese sitio de SNP objetivo, y el producto de extensión por cebador puede detectarse para determinar qué alelo de SNP se presenta en el sitio de SNP objetivo. Por ejemplo, los ddNTP particulares se usan típicamente en la reacción de extensión por cebador para terminar la extensión por cebador una vez que se incorpora un ddNTP en el producto de extensión. Por lo tanto, los reactivos que se unen a una molécula de ácido nucleico en una región adyacente a un sitio de SNP y que se usan para analizar el sitio de SNP, aunque las secuencias unidas no incluyen necesariamente el sitio de SNP en sí mismo, también se contemplan de acuerdo con la enseñanza.

30 El término "FCGR2A" se refiere al gen FCGR2A humano. Este gen codifica el receptor II-a de la región Fc de gamma inmunoglobulina de baja afinidad (CD32) y es un miembro de una familia de genes del receptor Fc de inmunoglobulina. La proteína codificada por este gen es un receptor de la superficie celular que se encuentra en células fagocíticas tales como macrófagos y neutrófilos, y se involucra en el proceso de fagocitosis y la eliminación de los complejos inmunitarios. El corte y empalme alternativo resulta en variantes de transcritos múltiples.

35 Preferentemente, el término "FCGR2A" se refiere a un ácido nucleico que comprende, preferentemente, que consiste de la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 61 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de ácido nucleico y a una proteína codificada por este ácido nucleico, preferentemente, a una proteína que comprende, preferentemente, que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de aminoácidos.

45 rs1801274 es un SNP en el gen FCGR2A. rs1801274 (C) codifica el alelo arginina (R), y el alelo (T) codifica la variante de histidina (H). Este SNP es una sustitución de transición intragénica con el cambio de codón siguiente: CAT,CGT y resulta en una mutación de sentido erróneo. El SNP se conoce en la literatura por muchos nombres, lo que incluye A519C y R131H. La secuencia de contexto es la siguiente:

TGGGATGGAGAAGGTGGGATCCAAA[C/T] GGGAGAATTTCTGGGATTTTCCATT

50 El término "MUC1" se refiere al gen MUC1 humano. Este gen codifica la Mucina 1, que se asocia a la superficie celular (MUC1) o la mucina epitelial polimórfica (PEM), que es un miembro de la familia de las mucinas y es una fosfoproteína glicosilada unida a la membrana. La proteína se ancla a la superficie apical de muchos epitelios mediante un dominio transmembrana. Más allá del dominio transmembrana hay un dominio SEA que contiene un sitio de escisión para la liberación del dominio extracelular grande. La proteína cumple una función protectora mediante la unión a patógenos y también funciona en una capacidad de señalización celular.

55 Preferentemente, el término "MUC1" se refiere a un ácido nucleico que comprende, preferentemente, que consiste de la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 63 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de ácido nucleico y a una proteína codificada por este ácido nucleico, preferentemente, a una proteína que comprende, preferentemente, que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de aminoácidos.

60 rs4072037 es un SNP en el gen MUC1. Este SNP es una sustitución de transición intragénica con el cambio de codón siguiente: ACA,ACG y resulta en una mutación silenciosa. La secuencia de contexto es la siguiente:

65 CCCCTAAACCGCAACAGTTGTTAC[A/G] GGTTCTGGTCATGCAAGCTCTACCC

El término "IL-10" se refiere al gen de IL-10 humana. Este gen codifica la interleucina-10 (IL-10), también conocida como factor inhibidor de la síntesis de citocina humana (CSIF), que es una citocina antiinflamatoria.

5 Preferentemente, el término "IL-10" se refiere a un ácido nucleico que comprende, preferentemente, que consiste de la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 65 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de ácido nucleico y a una proteína codificada por este ácido nucleico, preferentemente, a una proteína que comprende, preferentemente, que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de aminoácidos.

10 rs1800896 es un SNP en el gen IL-10. Este SNP es una sustitución de transición intragénica/intergénica desconocida. La secuencia de contexto es la siguiente:

CAACACTACTAAGGCTTCTTTGGGA[A/G] GGGGAAGTAGGGATAGGTAAGAGGA

15 El término "DNMT3A" se refiere al gen DNMT3A humano. Este gen codifica la ADN (citosina-5)-metiltransferasa 3A. La proteína codificada por este gen es una enzima que cataliza la transferencia de grupos metilo hacia estructuras CpG específicas en el ADN.

20 Preferentemente, el término "DNMT3A" se refiere a un ácido nucleico que comprende, preferentemente, que consiste de la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 67 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de ácido nucleico y a una proteína codificada por este ácido nucleico, preferentemente, a una proteína que comprende, preferentemente, que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de aminoácidos.

25 rs1550117 es un SNP en el gen DNMT3A. Este SNP es una sustitución de transición intragénica en la región promotora del DNMT3A. La secuencia de contexto es la siguiente:

AATCCACCAGCACAGCCACTCACT[A/G] TGTGCTCATCTCACTCCTCCAGCAG

30 El término "SMAD4" se refiere al gen SMAD4 humano. Este gen codifica madres contra el homólogo decapentapléjico 4. La proteína codificada por este gen se implica en la señalización celular y pertenece a la familia de proteínas Darwin que modulan miembros de la superfamilia de proteínas TGFβ. Se une a los SMAD regulados por receptor, tales como SMAD1 y SMAD2, y forma un complejo que se une al ADN y sirve como un factor de transcripción. Es el único coSMAD de mamífero que se conoce.

35 Preferentemente, el término "SMAD4" se refiere a un ácido nucleico que comprende, preferentemente, que consiste de la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 69 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de ácido nucleico y a una proteína codificada por este ácido nucleico, preferentemente, a una proteína que comprende, preferentemente, que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de aminoácidos.

40 rs12456284 es un SNP en el gen SMAD4. Este SNP es una sustitución de transición intragénica en la UTR 3'. La secuencia de contexto es la siguiente:

45 AGGTCCAGAGCCAGTGTTCTTGTTTC[A/G] ACCTGAAAGTAATGGCTCTGGGTTG

El término "EGF" se refiere al gen EGF humano. Este gen codifica el factor de crecimiento epidérmico. El EGF es un factor de crecimiento que estimula el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular al unirse a su receptor EGFR.

50 Preferentemente, el término "EGF" se refiere a un ácido nucleico que comprende, preferentemente, que consiste de la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 71 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de ácido nucleico y a una proteína codificada por este ácido nucleico, preferentemente, a una proteína que comprende, preferentemente, que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de aminoácidos.

55 rs4444903 es un SNP en el gen EGF. Este SNP es una sustitución de transición intragénica en la UTR 5'. La secuencia de contexto es la siguiente:

60 CTTTCAGCCCCAATCCAAGGGTTGT[A/G] GCTGGAACCTTCCATCAGTTCTTCC

65 El término "CDH1" se refiere al gen CDH1 humano. Este gen codifica la cadherina-1, que se conoce también como CAM 120/80 o cadherina epitelial (E-cadherina) o uvomorulina. La proteína es un miembro clásico de la superfamilia de la cadherina. Es una glicoproteína de adhesión célula-célula dependiente de calcio compuesta por cinco repeticiones de cadherina extracelular, una región transmembrana y una cola citoplasmática altamente conservada. Se cree que la pérdida de función contribuye a la progresión del cáncer mediante el aumento de la proliferación, la invasión y/o la metástasis.

Preferentemente, el término "CDH1" se refiere a un ácido nucleico que comprende, preferentemente, que consiste de la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 73 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de ácido nucleico y a una proteína codificada por este ácido nucleico, preferentemente, a una proteína que comprende, preferentemente, que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de aminoácidos.

rs16260 es un SNP en el gen CDH1. Este SNP es una sustitución de transversión intragénica ubicada en la región promotora del gen CDH1. La secuencia de contexto es la siguiente:

CTAGCAACTCCAGGCTAGAGGGTCA[A/C] CGCGTCTATGCGAGGCCGGGTGGGC

El término "ERCC1" se refiere al gen ERCC1 humano. Este gen codifica la proteína de reparación de escisión de ADN ERCC-1. La función de la proteína ERCC1 es predominantemente en la reparación por escisión de nucleótidos del ADN dañado.

Preferentemente, el término "ERCC1" se refiere a un ácido nucleico que comprende, preferentemente, que consiste de la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 75 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de ácido nucleico y a una proteína codificada por este ácido nucleico, preferentemente, a una proteína que comprende, preferentemente, que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de aminoácidos.

rs11615 es un SNP en el gen ERCC1. Este SNP es una sustitución de transición intragénica silenciosa. La secuencia de contexto es la siguiente:

ATCCCGTACTGAAGTTCGTGCGCAA[C/T] GTGCCCTGGGAATTTGGCGACGTAA

El término "FCGR3A" se refiere al gen FCGR3A humano. Este gen codifica el receptor III-A de la región Fc de gamma inmunoglobulina de baja afinidad. La proteína codificada por este gen es parte del conglomerado de moléculas de diferenciación de la superficie celular.

Preferentemente, el término "FCGR3A" se refiere a un ácido nucleico que comprende, preferentemente, que consiste de la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 77 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de ácido nucleico y a una proteína codificada por este ácido nucleico, preferentemente, a una proteína que comprende, preferentemente, que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de aminoácidos.

rs396991 es un SNP en el gen FCGR3A. Este SNP es una sustitución de transversión intragénica con el cambio de codón siguiente: GTT,TTT y resulta en una mutación de sentido erróneo. rs396991 (T) codifica el alelo fenilalanina (F), y el alelo (G) codifica la variante de valina (V). La secuencia de contexto es la siguiente:

CGGCTCCTACTTCTGCAGGGGGCTT[G/T] TTGGGAGTAAAATGTGTCTTCAGA

Las claudinas son una familia de proteínas que son los componentes más importantes de las uniones estrechas, donde establecen la barrera paracelular que controla el flujo de moléculas en el espacio intercelular entre las células de un epitelio. Las claudinas son proteínas transmembranas que se extienden por la membrana 4 veces con el extremo N-terminal y el extremo C-terminal, ambos localizados en el citoplasma. El primer bucle o dominio extracelular, consiste en un promedio de 53 aminoácidos, y el segundo bucle o dominio extracelular, consiste en alrededor de 24 aminoácidos. Las proteínas de la superficie celular de la familia de claudina, tal como CLDN18.2, se expresan en tumores de diferentes orígenes, y son particularmente adecuados como estructuras objetivo en relación con la inmunoterapia del cáncer mediada por anticuerpos debido a su expresión selectiva (sin expresión en un tejido normal relevante de toxicidad) y localización en la membrana plasmática.

El término "CLDN" como se usa en la presente descripción significa claudina e incluye CLDN18.2. Preferentemente, una claudina es una claudina humana.

El término "CLDN18" se refiere a la claudina 18 e incluye cualquiera de las variantes, que incluye la variante 1 de corte y empalme de claudina 18 (claudina 18.1 (CLDN18.1)) y la variante 2 de corte y empalme de claudina 18 (claudina 18.2 (CLDN18.2)).

El término "CLDN18.2" se refiere, preferentemente, a CLDN18.2 humana, y, en particular, a una proteína que comprende, preferentemente, que consiste de la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de aminoácidos. El primer bucle o dominio extracelular de la CLDN18.2 comprende, preferentemente, los aminoácidos 27 al 81, con mayor preferencia, los aminoácidos 29 al 78 de la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 1. El segundo bucle o dominio extracelular de la CLDN18.2 comprende, preferentemente, los aminoácidos 140 al 180 de la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 1. Dicho primer y segundo bucles o dominios extracelulares forma, preferentemente, la porción extracelular de la CLDN18.2.

CLDN18.2 se expresa selectivamente en tejidos normales en células epiteliales diferenciadas de la mucosa gástrica. CLDN18.2 se expresa en cánceres de diferentes orígenes tales como carcinoma pancreático, carcinoma esofágico, carcinoma gástrico, carcinoma bronquial, carcinoma de mama y tumores ENT. CLDN18.2 es un objetivo valioso para la prevención y/o tratamiento de tumores primarios, tales como cáncer gástrico, cáncer esofágico, cáncer de páncreas, 5 cáncer de pulmón, tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer hepático, cáncer de cabeza y cuello, y cánceres de la vesícula biliar, y sus metástasis, en particular, metástasis de cáncer gástrico tales como tumores de Krukenberg, metástasis peritoneal y metástasis de ganglios linfáticos.

El término "CLDN18.1" se refiere, preferentemente, a CLDN18.1 humana, y, en particular, a una proteína que comprende, preferentemente, que consiste de la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 2 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de aminoácidos.

"Pronóstico" como se usa en la presente descripción, se refiere a una predicción del resultado y, en particular, la probabilidad de supervivencia libre de progresión (PFS) o supervivencia libre de enfermedad (DFS). La supervivencia se calcula generalmente como el número promedio de meses (o años) que sobrevive el 50 % de los pacientes, o el porcentaje de pacientes que están vivos después de 1, 5, 15 y 20 años. El pronóstico es importante para las decisiones de tratamiento porque a los pacientes con un buen pronóstico se les ofrecen generalmente tratamientos menos invasivos, mientras que a los pacientes con mal pronóstico se les ofrecen generalmente tratamientos más agresivos, tales como fármacos de quimioterapia más extensivos.

"Predicción", como se usa en la presente descripción, se refiere a proporcionar información sobre la posible respuesta de una enfermedad a un tratamiento terapéutico distintivo.

La frase "indica un riesgo" se refiere a la indicación de un cierto grado de posibilidad o probabilidad. La frase "indica un riesgo reducido" se refiere a un bajo grado de posibilidad o probabilidad. La frase "indica un riesgo aumentado" se refiere a un cierto, mayor o alto grado de posibilidad o probabilidad.

Si un evento "indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con un anticuerpo", dicho evento indica que un paciente con cáncer sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo, es decir, es probable que el paciente es un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y, opcionalmente, es más probable que el paciente es un respondedor al tratamiento con el anticuerpo que el paciente no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo.

Si un evento "indica un riesgo aumentado de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con un anticuerpo", dicho evento indica que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo, es decir, es probable que el paciente no es un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y, opcionalmente, es más probable que el paciente no es un respondedor al tratamiento con el anticuerpo que el paciente sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo.

Si un evento "indica un riesgo reducido de mal resultado clínico", dicho evento indica un buen resultado clínico, es decir, es probable que haya un buen resultado clínico y, opcionalmente, es más probable que haya un buen resultado clínico de que haya un mal resultado clínico.

Si un evento "indica un riesgo aumentado de un mal resultado clínico", dicho evento indica un mal resultado clínico, es decir, es probable que haya un mal resultado clínico y, opcionalmente, es más probable que haya un mal resultado clínico de que haya un buen resultado clínico.

Si un evento "indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión", dicho evento indica un paciente con cáncer que experimenta una supervivencia libre de progresión, es decir, es probable que el paciente experimente una supervivencia libre de progresión y, opcionalmente, es más probable que el paciente experimente una supervivencia libre de progresión de que el paciente que no experimente una supervivencia libre de progresión.

Si un evento "indica un riesgo aumentado de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión", dicho evento indica un paciente con cáncer que no experimenta una supervivencia libre de progresión, es decir, es probable que el paciente no experimente una supervivencia libre de progresión y opcionalmente, es más probable que el paciente no experimente una supervivencia libre de progresión de que el paciente experimente una supervivencia libre de progresión.

El término "muestra", como se usa en la presente, se refiere a cualquier material que se obtiene de un sujeto y que puede usarse para fines analíticos, en particular para la determinación del genotipo para uno o más polimorfismos de un solo nucleótido. En ciertas modalidades, las muestras descritas en la presente descripción pueden ser o pueden derivarse de cualquier tejido, células y/o células en fluidos biológicos de, por ejemplo, un mamífero o un ser humano a analizar. Puede aislarse una muestra de un paciente, por ejemplo, del cuerpo humano. Una muestra puede ser una muestra fraccionada y/o purificada. Por ejemplo, las muestras abarcadas por la presente enseñanza pueden ser o pueden derivarse de muestras de tejidos (por ejemplo, corte histológico o explante), muestras de células individuales, muestras de colonias

5 celulares, muestras de cultivo celular, muestras sanguíneas (por ejemplo, sangre total o fracción de sangre tal como fracción de células sanguíneas, suero o plasma), muestras de orina, o muestras de otras fuentes periféricas. En una modalidad particularmente preferida, la muestra es una muestra de tejido (por ejemplo, una biopsia de un sujeto con o sospechoso de tener tejido canceroso). Por ejemplo, la muestra puede ser una biopsia de un tumor. La muestra puede obtenerse de un paciente previo al inicio del tratamiento terapéutico, durante el tratamiento terapéutico, y/o después del tratamiento terapéutico, por ejemplo, durante o después de la administración de la terapia contra el cáncer.

10 Los materiales de muestra pueden usarse para producir extractos de ácido nucleico (lo que incluye ADN y/o ARN), proteínas o extractos de membrana de cualquier fluido corporal (tal como sangre, suero, plasma, orina, saliva, flema, jugos gástricos, semen, lágrimas, sudor, etcétera), piel, cabello, células (especialmente células nucleadas), biopsias, hisopados bucales o especímenes de tejido o tumor.

15 La presente enseñanza se refiere, además, a un kit que comprende medios tales como reactivos para determinar el genotipo para uno o más polimorfismos de un solo nucleótido como se describe en la presente descripción. En el contexto de la presente enseñanza, se entiende que el término "kit de partes (en resumen: kit)" es cualquier combinación de al menos algunos de los componentes identificados en la presente descripción, que se combinan, coexisten espacialmente, en una unidad funcional, y que puede contener otros componentes. Por ejemplo, el kit puede comprender cebadores o sondas preseleccionados específicos para secuencias de ácido nucleico que comprenden uno o más polimorfismos de un solo nucleótido cuyo genotipo debe determinarse. El kit puede comprender, además, enzimas adecuadas para amplificar ácidos nucleicos (por ejemplo, polimerasas tales como Taq), y desoxinucleótidos y tampones necesarios para la mezcla de reacción para la amplificación. El kit puede comprender, además, sondas específicas para uno o más polimorfismos de un solo nucleótido. En ciertas modalidades, dichos medios se marcan de forma detectable.

25 Un kit de la enseñanza puede comprender (i) un contenedor y/o (ii) un soporte de datos. Dicho contenedor puede rellenarse con uno o más de los medios o reactivos mencionados anteriormente. Dicho soporte de datos puede ser un soporte de datos no electrónico, por ejemplo, un soporte de datos gráficos tal como un folleto informativo, una hoja de información, un código de barras o un código de acceso, o un soporte de datos electrónico tal como un disquete, un disco compacto (CD), un disco versátil digital (DVD), un microchip u otro soporte de datos electrónicos basado en semiconductores. El código de acceso puede permitir el acceso a una base de datos, por ejemplo, una base de datos de Internet, una base de datos centralizada o una descentralizada. Dicho soporte de datos puede comprender instrucciones para permitir el análisis de los resultados obtenidos con dicho kit y, en particular, para el uso del kit en los métodos de la enseñanza.

35 Adicional o alternativamente, dicho kit puede comprender materiales convenientes desde el punto de vista comercial y del usuario, lo que incluye tampón(es), reactivo(s) y/o diluyente(s).

40 En función de los resultados obtenidos (es decir, en función del genotipo de uno o más polimorfismos de un solo nucleótido), el médico puede elegir una terapia contra el cáncer a la que se predice que el paciente es receptivo, en particular, la terapia con anticuerpos. Preferentemente, una terapia contra el cáncer a la que se predice que el paciente no es receptivo no se administra al paciente.

45 En función del resultado de que se predice que el paciente no es receptivo a la terapia con anticuerpos, en particular la terapia con anticuerpos que actúa mediante el reclutamiento del sistema inmunitario del paciente para destruir las células tumorales, el médico puede escoger administrar una terapia contra el cáncer que es diferente de la terapia con anticuerpos, en particular la terapia con anticuerpos que actúa mediante el reclutamiento del sistema inmunitario del paciente para destruir las células tumorales. En particular, el médico puede escoger administrar quimioterapia.

50 En función del resultado de que se predice que el paciente no es receptivo a la terapia con anticuerpos, en particular la terapia con anticuerpos que actúa mediante el reclutamiento del sistema inmunitario del paciente para destruir las células tumorales, el médico puede escoger administrar la terapia con anticuerpos, en particular la terapia con anticuerpos que actúa mediante el reclutamiento de sistema inmunitario del paciente para destruir células tumorales, opcionalmente, en combinación con quimioterapia.

55 El término "tratamiento (terapéutico)", en particular en relación con el tratamiento del cáncer como se usa en la presente descripción, se refiere a cualquier tratamiento que tenga como objetivo mejorar el estado de salud y/o prolongar (aumentar) la esperanza de vida de un paciente. Dicho tratamiento puede eliminar el cáncer, reducir el tamaño o la cantidad de tumores en un paciente, detener o retrasar el desarrollo del cáncer en un paciente, inhibir o retrasar el desarrollo de un nuevo cáncer en un paciente, disminuir la frecuencia o gravedad de los síntomas en un paciente, y/o disminuir las recurrencias en un paciente que actualmente tiene o que previamente ha tenido cáncer. Puede seleccionarse un tratamiento (terapéutico) del cáncer del grupo que consiste en cirugía, quimioterapia, radioterapia y terapia dirigida. Un tratamiento particularmente preferido de acuerdo con la enseñanza es el tratamiento del cáncer que involucra anticuerpos monoclonales terapéuticos contra antígenos tumorales tales como la CLDN18.2 expresada en células objetivo.

65 La terapia adyuvante es un tratamiento que se administra adicionalmente al tratamiento primario, principal o inicial. Las cirugías y los regímenes de tratamiento complejos usados en la terapia contra el cáncer han llevado a usar el término principalmente para describir los tratamientos adyuvantes contra el cáncer. Un ejemplo de terapia adyuvante es el

tratamiento adicional que se administra generalmente después de la cirugía en la que se ha eliminado toda la enfermedad detectable, pero donde permanece un riesgo estadístico de recaída debido a una enfermedad oculta.

5 Términos tales como "receptivo" o "respondedor" se refieren, en un contexto terapéutico, al hecho de que un paciente tiene un beneficio terapéutico de un modo de tratamiento dado y, en particular, a la observación de un alivio, prevención o eliminación de una enfermedad lo que incluye acortar la duración de una enfermedad, detener o retrasar la progresión o empeoramiento de una enfermedad, inhibir o retrasar el desarrollo de una nueva enfermedad y/o recurrencias, prevenir o retrasar la aparición de una enfermedad o sus síntomas, disminuir la frecuencia o la gravedad de los síntomas en un paciente que actualmente tiene o que previamente ha tenido una enfermedad y/o prolongar la esperanza de vida del paciente. En particular, se refieren a la observación de una reducción en la masa tumoral o de un aumento en el tiempo libre de tumor, el tiempo libre de recurrencia o el tiempo de supervivencia general.

15 Términos como "no receptivo" o "no respondedor" se refieren, en un contexto terapéutico, al hecho de que un paciente no tiene beneficio terapéutico de un modo de tratamiento dado y, en particular, a la no observación de un alivio, prevención o eliminación de una enfermedad, es decir, el paciente es resistente al tratamiento.

20 La respuesta completa se define como la ausencia de cualquier enfermedad residual tal como el cáncer, y se evalúa generalmente mediante análisis patológico de muestras de tejido adquiridas. En este contexto, se usa con frecuencia el término "respuesta patológica completa" (pCR). En particular, pCR se define como la ausencia de células tumorales invasivas residuales en el lecho tumoral original. Sin embargo, la definición de pCR puede variar entre sistemas de clasificación diferentes. La respuesta patológica completa ha demostrado ser un factor pronóstico para una mejor supervivencia general, pero también para la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de recurrencia.

25 La supervivencia libre de recurrencia se define como el tiempo desde la aleatorización hasta el primero ya sea de recurrencia o recaída, segundo cáncer o muerte.

30 La supervivencia libre de progresión (PFS) es un tipo de tasa de supervivencia que mide la duración del tiempo durante y después de la medicación o el tratamiento durante el cual la enfermedad que se trata (generalmente cáncer) no empeora. A veces se usa como una medida para estudiar la salud de una persona con una enfermedad para tratar de determinar qué tan bien funciona un nuevo tratamiento y a menudo se usa como un criterio de valoración clínico en ensayos controlados aleatorizados para terapias contra el cáncer.

35 De acuerdo con la enseñanza, el término "paciente con cáncer que experimenta una supervivencia libre de progresión" se refiere a un paciente con cáncer que tiene un período de tiempo prolongado sin progresión de la enfermedad, en particular cuando se compara con el promedio de pacientes y/o cuando se compara con pacientes que son no respondedores a un modo de tratamiento dado. Preferentemente, dicho período de tiempo prolongado es al menos 4, preferentemente, al menos 5, con mayor preferencia, al menos 6 meses, tal como al menos 7 meses o al menos 8 meses, dicho período de tiempo inicia, por ejemplo, desde el momento de una primera administración de un tratamiento.

40 El término "resultado clínico" se define como el resultado clínico de una enfermedad, por ejemplo, reducción o mejora de los síntomas, en particular después de un tratamiento.

45 El término "recurrencia", con respecto al cáncer, incluye la aparición de células tumorales en el mismo sitio y órgano de la enfermedad de origen, metástasis a distancia que puede aparecer incluso muchos años después del diagnóstico inicial y la terapia del cáncer, o eventos locales tales como la infiltración de células tumorales en ganglios linfáticos regionales.

50 Los términos "individuo" y "sujeto" se usan indistintamente en la presente descripción. Se refieren a seres humanos, primates no humanos u otros mamíferos (por ejemplo ratón, rata, conejo, perro, gato, ganado, porcino, oveja, caballo o primate) que pueden afectarse con o son susceptibles a una enfermedad o trastorno (por ejemplo, cáncer) pero pueden o no pueden tener la enfermedad o el trastorno. En muchas modalidades, el individuo es un ser humano. A menos que se indique de cualquier otra manera, los términos "individuo" y "sujeto" no indican una edad particular, y por tanto abarcan adultos, ancianos, niños, y recién nacidos. En modalidades preferidas de la presente enseñanza, el "individuo" o "sujeto" es un "paciente". El término "paciente" significa de acuerdo con la enseñanza un sujeto para el tratamiento, en particular un sujeto enfermo.

55 En una modalidad particularmente preferida, un método de la enseñanza se realiza en un paciente que ya se ha diagnosticado como que tiene cáncer.

60 "Célula objetivo" significará cualquier célula no deseada tal como una célula cancerosa. En modalidades preferidas, la célula objetivo expresa CLDN18.2.

65 En el contexto de la presente enseñanza, términos tales como "proteger", "prevenir" o "profiláctico" se refieren a la prevención de la aparición y/o propagación de una enfermedad en un sujeto y, en particular, a minimizar la posibilidad de que un sujeto desarrollará una enfermedad o a retrasar el desarrollo de una enfermedad. Por ejemplo, un sujeto que está en riesgo de padecer cáncer sería un candidato para la terapia para prevenir el cáncer.

5 Por "que está en riesgo" se entiende un sujeto que se identifica que tiene una posibilidad mayor de la normal de desarrollar una enfermedad, en particular cáncer, en comparación con la población general. Además, un sujeto que ha tenido, o que actualmente tiene, una enfermedad, en particular cáncer, es un sujeto que tiene un riesgo aumentado de desarrollar una enfermedad, ya que tal sujeto puede continuar el desarrollo de una enfermedad. Los sujetos que actualmente tienen o han tenido un cáncer tienen, además, un riesgo aumentado de metástasis de cáncer.

10 Como se usa en la presente, el término "combinación" en el contexto de la administración de una terapia se refiere al uso de más de una terapia o agente terapéutico. El uso del término "en combinación" no restringe el orden en el que se administran las terapias o agentes terapéuticos a un sujeto. Una terapia o agente terapéutico puede administrarse antes, de forma concomitante con o posterior a la administración de una segunda terapia o agente terapéutico a un sujeto. Preferentemente, las terapias o agentes terapéuticos se administran a un sujeto en una secuencia, cantidad y/o dentro de un intervalo de tiempo de manera que las terapias o agentes terapéuticos puedan actuar juntos. En una modalidad particular, las terapias o agentes terapéuticos se administran a un sujeto en una secuencia, cantidad y/o dentro de un intervalo de tiempo de manera que proporcionan un beneficio mayor que si se administraran de cualquier otra manera, en particular, independientemente entre sí. Preferentemente, el beneficio aumentado es un efecto sinérgico.

15 El término "enfermedad" se refiere a una condición anormal que afecta el cuerpo de un individuo. Una enfermedad a menudo se interpreta como una condición médica que se asocia con signos y síntomas específicos. Una enfermedad puede causarse por factores originalmente de una fuente externa, tal como enfermedad infecciosa, o puede causarse por disfunciones internas, tal como enfermedades autoinmunitarias. En humanos, "enfermedad" se usa a menudo más ampliamente para referirse a cualquier condición que causa dolor, disfunción, sufrimiento, problemas sociales, o la muerte al individuo afectado, o problemas similares para aquellos en contacto con el individuo. En este sentido más amplio, algunas veces incluye heridas, discapacidades, trastornos, síndromes, infecciones, síntomas aislados, comportamientos anormales, y variaciones atípicas de la estructura y función, mientras que en otros contextos y para otros propósitos estas pueden considerarse categorías distinguibles. Las enfermedades usualmente afectan a los individuos no solo físicamente, si no también emocionalmente, ya que contraer y vivir con muchas enfermedades puede alterar la perspectiva de uno de la vida y la personalidad de uno. De acuerdo con la enseñanza, el término "enfermedad" incluye cáncer, en particular aquellas formas de cáncer descritas en la presente descripción. Cualquier referencia en la presente descripción a cáncer o formas particulares de cáncer también incluye la metástasis del cáncer de estas. En una modalidad preferida, una enfermedad a tratar de acuerdo con la presente solicitud involucra células que expresan un antígeno tumoral tal como la CLDN18.2.

20 "Enfermedad que involucra células que expresan un antígeno tumoral" significa, de acuerdo con la enseñanza que un antígeno tumoral tal como la CLDN18.2 se expresa en células de un tejido u órgano enfermo. En una modalidad, la expresión de un antígeno tumoral en células de un tejido u órgano enfermo aumenta en comparación con el estado en un tejido u órgano sano. Un aumento se refiere a un aumento de al menos 10 %, en particular al menos 20 %, al menos 50 %, al menos 100 %, al menos 200 %, al menos 500 %, al menos 1000 %, al menos 10 000 % o aún más. En una modalidad, la expresión solo se encuentra en un tejido enfermo, mientras que la expresión en un tejido sano correspondiente se reprime. De acuerdo con la enseñanza, las enfermedades que involucran células que expresan un antígeno tumoral incluyen las enfermedades cancerosas. Además, de acuerdo con la enseñanza, las enfermedades cancerosas son aquellas, preferentemente, en donde las células cancerosas expresan un antígeno tumoral.

25 Los términos "enfermedad cancerosa" o "cáncer" se refieren a o describen el estado fisiológico en un individuo que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cánceres incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia. Más particularmente, los ejemplos de tales cánceres incluyen cáncer óseo, cáncer sanguíneo, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer uterino, carcinoma de los órganos sexuales y reproductivos, Enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroideas, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la vejiga, cáncer de los riñones, carcinoma celular renal, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (CNS), cáncer neuroectodermal, tumores del eje espinal, glioma, meningioma, y adenoma pituitario. El término "cáncer" de acuerdo con la presente invención comprende, además, las metástasis del cáncer. Preferentemente, una "enfermedad cancerosa" se caracteriza por células que expresan un antígeno tumoral tal como la CLDN18.2 y una célula cancerosa que expresa dicho antígeno tumoral. Una célula que expresa un antígeno tumoral tal como la CLDN18.2 es, preferentemente, una célula cancerosa, preferentemente, de los cánceres descritos en la presente descripción.

30 De acuerdo con la enseñanza, el término "tumor" o "enfermedad tumoral" se refiere a un crecimiento anormal de células (llamadas células neoplásicas, células tumorígenas o células tumorales) que forman, preferentemente, una hinchazón o lesión. Por "célula tumoral" se entiende una célula anormal que crece mediante una proliferación celular rápida y descontrolada y continúa su crecimiento después de que cesa el estímulo que inició el nuevo crecimiento. Los tumores muestran una pérdida parcial o completa de organización estructural y coordinación funcional con el tejido normal, y generalmente forman una masa distinta de tejido, que puede ser ya sea benigna, premaligna o maligna.

65

En una modalidad, un cáncer de acuerdo con la enseñanza implica células cancerosas que expresan un antígeno tumoral tal como la CLDN18.2. En una modalidad, el cáncer es positivo a un antígeno tumoral tal como la CLDN18.2. En una modalidad, la expresión del antígeno tumoral tal como la CLDN18.2 es en la superficie de las células. En una modalidad, al menos 50 %, preferentemente, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de las células cancerosas son positivas para un antígeno tumoral tal como la CLDN18.2 y/o al menos 40 %, preferentemente, al menos 50 % de las células cancerosas son positivas para la expresión superficial del antígeno tumoral tal como la CLDN18.2. En una modalidad, al menos el 95 % o al menos el 98 % de las células cancerosas son positivas para un antígeno tumoral tal como la CLDN18.2. En una modalidad, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 % o al menos 90 % de las células cancerosas son positivas para la expresión superficial del antígeno tumoral tal como la CLDN18.2.

En una modalidad, un cáncer que involucra células cancerosas que expresan la CLDN18.2 o un cáncer positivo para la CLDN18.2, se selecciona del grupo que consiste en cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer pancreático, cáncer de pulmón tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer hepático, cáncer de cabeza y cuello, y cánceres de la vesícula biliar y metástasis de estos, en particular metástasis de cáncer gástrico tales como tumores de Krukenberg, metástasis peritoneal y metástasis de ganglios linfáticos. En una modalidad, el cáncer es un adenocarcinoma, en particular un adenocarcinoma avanzado. Las enfermedades cancerosas particularmente preferidas son los adenocarcinomas del estómago, el esófago, el conducto pancreático, los conductos biliares, el pulmón y el ovario. En una modalidad, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de estómago, cáncer de esófago, en particular el esófago inferior, cáncer de la unión eso-gástrica y cáncer gastroesofágico. En una modalidad particularmente preferida, el cáncer es cáncer gastroesofágico tal como el cáncer gastroesofágico avanzado metastásico, refractario o recurrente. En una modalidad, un tumor positivo para la CLDN18.2 es un tumor de los tipos de cáncer anteriores.

Las modalidades que involucran un tumor positivo para la CLDN18.2 o células cancerosas que expresan CLDN18.2 implican, preferentemente, el uso de un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2. En una modalidad, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 es un anticuerpo monoclonal, quimérico o humanizado, o un fragmento de un anticuerpo.

De acuerdo con la enseñanza, un "carcinoma" es un tumor maligno derivado de células epiteliales. Este grupo representa los cánceres más comunes, lo que incluye las formas comunes de cáncer de mama, próstata, pulmón y colon.

"Adenocarcinoma" es un cáncer que se origina en el tejido glandular. Este tejido es parte, además, de una categoría de tejido más grande conocido como tejido epitelial. El tejido epitelial incluye piel, glándulas y una variedad de otros tejidos que recubren las cavidades y los órganos del cuerpo. El epitelio se deriva embriológicamente a partir de ectodermo, endodermo y mesodermo. Para clasificarse como adenocarcinoma, las células no necesitan necesariamente formar parte de una glándula, siempre que tengan propiedades secretoras. Esta forma de carcinoma puede ocurrir en algunos mamíferos superiores, incluyendo los seres humanos. Los adenocarcinomas bien diferenciados tienden a parecerse al tejido glandular del que se derivan, mientras que los pobremente diferenciados pueden no serlo. Al teñir las células de una biopsia, un patólogo determinará si el tumor es un adenocarcinoma o algún otro tipo de cáncer. Los adenocarcinomas pueden surgir en muchos tejidos del cuerpo debido a la naturaleza ubicua de las glándulas dentro del cuerpo. Mientras que cada glándula puede no secretar la misma sustancia, siempre que exista una función exocrina para la célula, se considera glandular y su forma maligna se denomina, por lo tanto, adenocarcinoma. Los adenocarcinomas malignos invaden otros tejidos y, frecuentemente, con tiempo suficiente hacen metástasis. El adenocarcinoma de ovario es el tipo más común de carcinoma de ovario. Incluye los adenocarcinomas serosos y mucinosos, el adenocarcinoma de células claras y el adenocarcinoma endometrial.

Por "metástasis" se entiende la propagación de las células cancerosas desde su sitio original a otra parte del cuerpo. La formación de metástasis es un proceso muy complejo y depende del desprendimiento de las células malignas del tumor primario, la invasión de la matriz extracelular, la penetración de las membranas basales del endotelio para entrar en la cavidad y en los vasos del cuerpo, y después, tras haberse transportado por la sangre, la infiltración en los órganos objetivo. Finalmente, el crecimiento de un nuevo tumor en el sitio objetivo depende de la angiogénesis. A menudo la metástasis del tumor ocurre incluso después de la remoción del tumor primario porque las células o componentes tumorales pueden permanecer y desarrollar un potencial metastásico. En una modalidad, el término "metástasis" de acuerdo con la descripción se refiere a "metástasis distante" que se relaciona con una metástasis que se halla remota del tumor primario y del sistema de nódulos linfáticos regional. En una modalidad, el término "metástasis" de acuerdo con la enseñanza se refiere a la metástasis en ganglios linfáticos. Una forma particular de metástasis que es tratable mediante el uso de la terapia de la enseñanza es la metástasis que se origina del cáncer gástrico como sitio primario. En modalidades preferidas tal metástasis de cáncer gástrico son tumores de Krukenberg, metástasis peritoneal y/o metástasis de ganglios linfáticos.

Un cáncer refractario es una neoplasia maligna para la cual un tratamiento particular es ineficaz, que inicialmente no responde al tratamiento o que deja de responder con el tiempo. Los términos "refractario", "no receptivo" o "resistente" se usan indistintamente en la presente descripción.

El tumor de Krukenberg es un tumor metastásico infrecuente del ovario que representa del 1 % al 2 % de todos los tumores ováricos. El pronóstico del tumor de Krukenberg es todavía muy pobre y no hay tratamiento establecido para los tumores

de Krukenberg. El tumor de Krukenberg es un adenocarcinoma del ovario metastásico de las células en forma de anillo de sello. El estómago es el sitio primario en la mayoría de los casos del tumor de Krukenberg (70 %). Los carcinomas de colon, apéndice, y mama (principalmente el carcinoma lobular invasivo) son los sitios primarios siguientes más comunes. Se han reportado casos raros del tumor de Krukenberg que se originan de carcinomas de la vesícula biliar, el tracto biliar, el páncreas, el intestino delgado, la ampolla de Vater, la cerviz, y la vejiga urinaria/uraco.

El término "cirugía", como se usa en la presente, incluye la extracción de tumores en una operación. Es un tratamiento común para el cáncer. Un cirujano puede extirpar los tumores mediante el uso de escisión local.

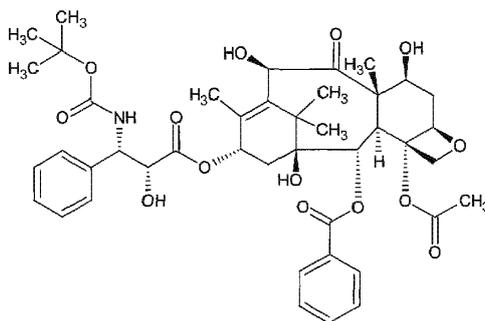
El término "quimioterapia", como se usa en la presente, se refiere al uso de agentes quimioterapéuticos o combinaciones de agentes quimioterapéuticos, preferentemente, para detener el crecimiento de células cancerosas, ya sea al destruir las células o al detener su división. Cuando la quimioterapia se toma por vía oral o se inyecta en una vena o músculo, los fármacos ingresan al torrente sanguíneo y pueden alcanzar las células cancerosas en todo el cuerpo (quimioterapia sistémica). Cuando la quimioterapia se coloca directamente en el fluido cerebroespinal, un órgano o una cavidad corporal tal como el abdomen, los fármacos afectan principalmente a las células cancerosas en esas áreas (quimioterapia regional).

Los agentes quimioterapéuticos de acuerdo con la enseñanza incluyen compuestos citostáticos y compuestos citotóxicos. Los agentes quimioterapéuticos tradicionales actúan al destruir las células que se dividen rápidamente, una de las principales propiedades de la mayoría de las células cancerosas. Esto significa que la quimioterapia daña, además, las células que se dividen rápidamente en circunstancias normales, tales como las células de la médula ósea, el tracto digestivo y los folículos capilares. Esto resulta en los efectos secundarios más comunes de la quimioterapia. De acuerdo con la enseñanza, el término "quimioterapia" no incluye, preferentemente, anticuerpos que se dirigen a proteínas que se expresan de manera anormal en las células cancerosas (antígenos tumorales) y actúan mediante el reclutamiento del sistema inmunitario del paciente para destruir las células tumorales. Sin embargo, los anticuerpos que se dirigen a proteínas que se expresan de manera anormal en las células cancerosas (antígenos tumorales) y actúan a través de un resto o agente terapéutico conjugado con el anticuerpo, pueden considerarse como una forma de quimioterapia. Sin embargo, en el sentido más estricto, el término "quimioterapia", de acuerdo con la enseñanza, no incluye la terapia dirigida.

De acuerdo con las enseñanzas, el término "agente quimioterapéutico" incluye taxanos, compuestos de platino, análogos de nucleósidos, análogos de camptotecina, antraciclinas, etopósido, bleomicina, vinorelbina, ciclofosfamida y sus combinaciones. De acuerdo con la enseñanza, una referencia a un agente quimioterapéutico incluye cualquier profármaco tal como éster, sal o derivado tal como el conjugado de dicho agente. Los ejemplos son conjugados de dicho agente con una sustancia portadora, por ejemplo, paclitaxel unido a proteínas, tal como paclitaxel unido a albúmina. Preferentemente, las sales de dicho agente son aceptables farmacéuticamente.

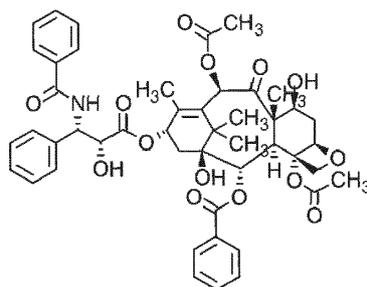
Los taxanos son una clase de compuestos de diterpeno que se derivaron primero de fuentes naturales tales como las plantas del género *Taxus*, pero algunos se han sintetizado artificialmente. El principal mecanismo de acción de la clase de fármacos de taxano es la interrupción de la función del microtúbulo, lo que inhibe de esta manera el proceso de división celular. Los taxanos incluyen docetaxel (Taxotere) y paclitaxel (Taxol).

De acuerdo con la enseñanza, el término "docetaxel" se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



En particular, el término "docetaxel" se refiere al compuesto 1,7β,10β-trihidroxi-9-oxo-5β,20-epoxitax-11-eno-2α,4,13α-triil 4-acetato 2-benzoato 13-((2R,3S)-3-((terc-butoxicarbonil)-amino)-2-hidroxi-3-fenilpropanoato).

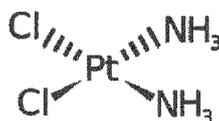
De acuerdo con la enseñanza, el término "paclitaxel" se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



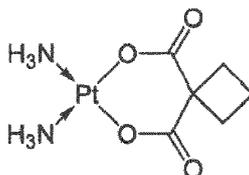
En particular, el término "paclitaxel" se refiere al compuesto (2 α ,4 α ,5 β ,7 β ,10 β ,13 α)-4,10-bis-(acetiloxi)-13-[[[(2R,3S)-3-(benzoilamino)-2-hidroxi-3-fenilpropanoil]oxi]-1,7-dihidroxi-9-oxo-5,20-epoxitax-11-en-2-il benzoato.

De acuerdo con la enseñanza, el término "compuesto de platino" se refiere a compuestos que contienen platino en su estructura, tal como los complejos de platino, e incluye compuestos tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino.

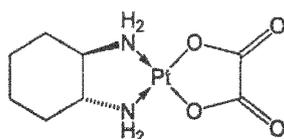
El término "cisplatino" o "cisplatinio" se refiere al compuesto *cis*-diaminodicloroplatino(II) (CDDP) de la siguiente fórmula:



El término "carboplatino" se refiere al compuesto *cis*-diamino(1,1-ciclobutanodicarboxilato)platino(II) de la siguiente fórmula:



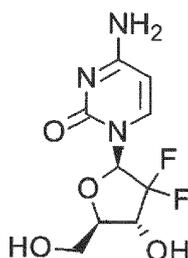
El término "oxaliplatino" se refiere a un compuesto que es un compuesto de platino que forma un complejo con un ligando portador de diaminociclohexano de la siguiente fórmula:



En particular, el término "oxaliplatino" se refiere al compuesto [(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamino] (etanodioato-0,0')platino(II). El oxaliplatino para inyección también se comercializa con el nombre comercial Eloxatina.

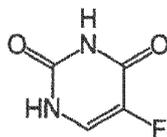
El término "análogo de nucleósido" se refiere a un análogo estructural de un nucleósido, una categoría que incluye tanto análogos de purina como análogos de pirimidina.

El término "gemcitabina" es un compuesto que es un análogo de nucleósido de la siguiente fórmula:



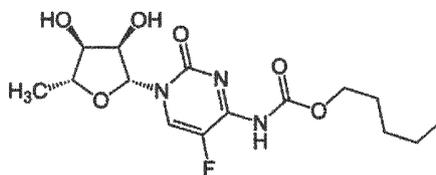
En particular, el término se refiere al compuesto 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritro-pentofuranosil)pirimidin-2(1H)-ona o 4-amino-1-[(2R,4R,5R)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-1,2-dihidropirimidin-2-ona.

El término "análogo de nucleósido" incluye derivados de fluoropirimidina tales como fluorouracilo y profármacos de estos. El término "fluorouracilo" o "5-fluorouracilo" (5-FU o f5U) (vendido bajo las marcas comerciales Aducil, Carac, Efudix, Efudex y Fluoroplex) es un compuesto que es un análogo de pirimidina de la siguiente fórmula:



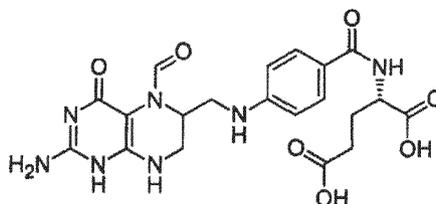
En particular, el término se refiere al compuesto 5-fluoro-1H-pirimidina-2,4-diona.

El término "capecitabina" (Xeloda, Roche) se refiere a un agente quimioterapéutico que es un profármaco que se convierte en 5-FU en los tejidos. La capecitabina, que puede administrarse por vía oral, tiene la siguiente fórmula:



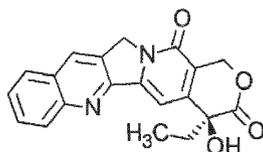
En particular, el término se refiere al compuesto pentil [1-(3,4-dihidroxi-5-metiltetrahidrofurano-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1H-pirimidin-4-il] carbamato.

El término "ácido folínico" o "leucovorina" se refiere a un compuesto útil en combinación sinérgica con el agente quimioterapéutico 5-fluorouracilo. Por lo tanto, si se hace referencia en la presente descripción a la administración de 5-fluorouracilo o un profármaco de este, dicha administración en una modalidad puede comprender una administración junto con ácido folínico. El ácido folínico tiene la siguiente fórmula:



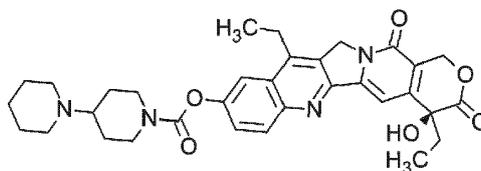
En particular, el término se refiere al compuesto ácido (2S)-2-[4-[(2-amino-5-formil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pteridin-6-il)metilamino]benzoil]amino}pentanodioico.

De acuerdo con la enseñanza, el término "análogo de camptotecina" se refiere a derivados del compuesto camptotecina (CPT; (S)-4-etil-4-hidroxi-1H-pirano[3',4':6,7] indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona). Preferentemente, el término "análogo de camptotecina" se refiere a compuestos que comprenden la siguiente estructura:



De acuerdo con la enseñanza, los análogos de camptotecina preferidos son inhibidores de la enzima ADN topoisomerasa I (topo I). Los análogos de camptotecina preferidos de acuerdo con la enseñanza son irinotecán y topotecán.

El irinotecán es un fármaco que evita que el ADN se desenrolle mediante la inhibición de la topoisomerasa I. En términos químicos, es un análogo semisintético del alcaloide natural camptotecina que tiene la siguiente fórmula:



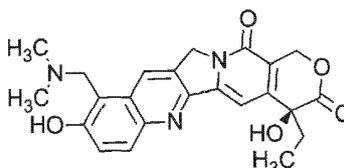
5

10

En particular, el término "irinotecán" se refiere al compuesto (S)-4,11-dietil-3,4,12,14-tetrahidro-4-hidroxi-3,14-dioxo-1H-pirano[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-9-il-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato.

Topotecán es un inhibidor de la topoisomerasa de la fórmula:

15



20

En particular, el término "topotecán" se refiere al compuesto (monoclorhidrato de (S)-10[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona).

25

Las antraciclinas son una clase de medicamentos usados comúnmente en la quimioterapia contra el cáncer que también son antibióticos. Estructuralmente, todas las antraciclinas comparten una estructura común de 7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-quinona común en cuatro anillos y generalmente requieren glicosilación en sitios específicos.

30

Las antraciclinas dan lugar, preferentemente, a uno o más de los siguientes mecanismos de acción: 1. Inhibe la síntesis de ADN y ARN al intercalarse entre pares de bases de la cadena de ADN/ARN, lo que evita por lo tanto la replicación de células cancerosas de rápido crecimiento. 2. Inhibe la enzima topoisomerasa II, lo que impide la relajación del ADN superenrollado y, por lo tanto, bloquea la transcripción y replicación del ADN. 3. Crea radicales libres de oxígeno mediados por hierro que dañan el ADN y las membranas celulares.

35

De acuerdo con la enseñanza, el término "antraciclina" se refiere, preferentemente, a un agente, preferentemente, un agente contra el cáncer para inducir apoptosis, preferentemente, mediante la inhibición de la reconexión del ADN en la topoisomerasa II.

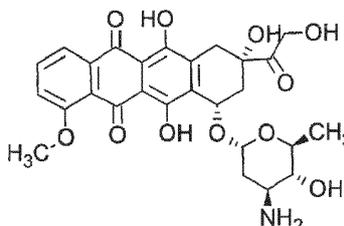
40

Los ejemplos de antraciclinas y análogos de antraciclinas incluyen, pero no se limitan a, daunorrubicina (daunomicina), doxorrubicina (adriamicina), epirubicina, idarrubicina, rododicina, pirarrubicina, valrubicina, N-trifluoro-acetil doxorrubicin-14-valerato, aclacinomicina, morfolinodoxorrubicina (morfolino-DOX), cianomorfolino-doxorrubicina (cianomorfolino-DOX), 2-pirrolino-doxorrubicina (2-PDOX), 5-iminodaunomicina, mitoxantrona y aclacinomicina A (aclarrubicina). La mitoxantrona es un miembro de la clase de compuestos de antracendiona, que son análogos de antraciclina que carecen del resto de azúcar de las antraciclinas pero retienen la estructura de anillo aromático policíclico plano que permite la intercalación en el ADN.

45

Se contempla específicamente como antraciclina en el contexto de la presente enseñanza la epirubicina. La epirubicina es un fármaco antraciclina que tiene la siguiente fórmula:

50



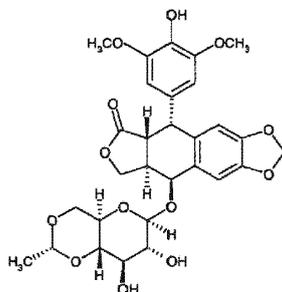
55

60

y se comercializa con el nombre comercial Ellence en los EE.UU. y Pharmorubicin o Epirubicin Ebewe en otros lugares. En particular, el término "epirubicina" se refiere al compuesto (8R,10S)-10-[(2S,4S,5R,6S)-4-amino-5-hidroxi-6-metil-oxan-2-il]oxi-6,11-dihidroxi-8-(2-hidroxiacetil)-1-metoxi-8-metil-9,10-dihidro-7H-tetraceno-5,12-diona. La epirubicina se favorece sobre la doxorrubicina, la antraciclina más popular, en algunos regímenes de quimioterapia, ya que parece provocar menos efectos secundarios.

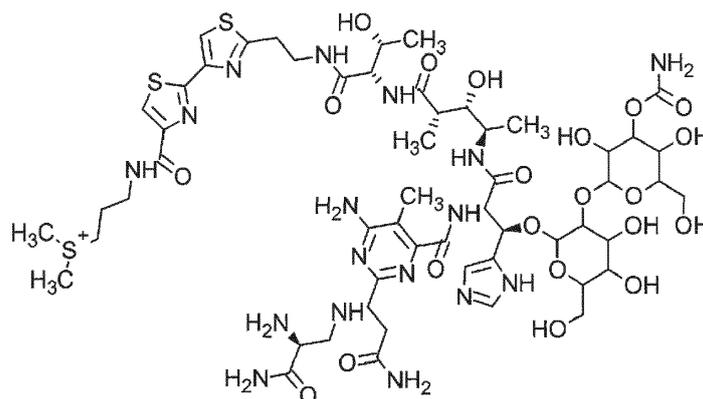
65

El término "etopósido" se refiere a un derivado semisintético de podofilotoxina que exhibe actividad antitumoral. El etopósido inhibe la síntesis de ADN al formar un complejo con la topoisomerasa II y el ADN. Este complejo induce rupturas en el ADN bicatenario y evita la reparación mediante la unión de topoisomerasa II. Las rupturas acumuladas en el ADN impiden la entrada en la fase mitótica de la división celular y conducen a la muerte celular. El etopósido tiene la siguiente fórmula:

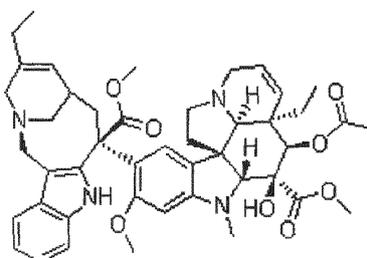


En particular, el término se refiere al compuesto (4'-demetil-epipodofilotoxina 9-[4,6-O-(R)-etilideno-(beta)-D-glucopiranosido], 4'-(dihidrógeno fosfato)).

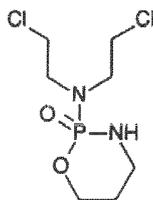
El término "bleomicina" se refiere a un antibiótico glucopéptido producido por la bacteria *Streptomyces verticillus*. Cuando se usa como agente contra el cáncer, funciona al provocar rupturas en el ADN. La bleomicina comprende, preferentemente, un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



El término "vinorelbina" se refiere a un medicamento de quimioterapia antimitótico que es un alcaloide de vinca semisintético y se administra como un tratamiento para algunos tipos de cáncer, lo que incluye el cáncer de mama y el cáncer de pulmón de células no pequeñas. La vinorelbina comprende, preferentemente, un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



La ciclofosfamida es un agente alquilante de mostaza nitrogenada del grupo de las oxazoforinas. El uso principal de la ciclofosfamida es con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de algunas formas de cáncer. La ciclofosfamida comprende, preferentemente, un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



5

10

En el contexto de la presente enseñanza, el término "radioterapia" se refiere al uso de rayos X de alta energía u otros tipos de radiación para destruir las células cancerosas o evitar que crezcan. Existen dos tipos de radioterapia. La radioterapia externa usa una máquina fuera del cuerpo para enviar radiación hacia el cáncer. La radioterapia interna usa una sustancia radiactiva sellada en agujas, semillas, alambres o catéteres que se colocan directamente dentro o cerca del cáncer. La forma en que se administra la radioterapia depende del tipo y la etapa del cáncer que se trata.

15

20

25

30

De acuerdo con la enseñanza, el término "terapia dirigida" se refiere a cualquier terapia que pueda usarse para atacar preferentemente células enfermas, tales como las células cancerosas, mientras que las células no enfermas no se toman como objetivo o se toman como objetivo en menor medida. El direccionamiento hacia las células enfermas, preferentemente, resulta en la destrucción y/o afectación de la proliferación o la viabilidad de las células enfermas. Dicha terapia incluye i) anticuerpos, fragmentos de anticuerpos y proteínas desnudas o conjugadas con un resto terapéutico que se dirige a ciertos objetivos de la superficie celular en células enfermas, tales como antígenos tumorales, por ejemplo, CLDN18.2 (por ejemplo, anticuerpos o conjugados de anticuerpos contra la CLDN18.2 como se describe en la presente descripción) o ii) moléculas pequeñas que deterioran la proliferación o la viabilidad de las células enfermas. En una modalidad específica, el agente se une a un antígeno que se expresa a un nivel mayor en células madre enfermas que en células madre normales. En una modalidad específica, el agente se une específicamente a un antígeno tumoral. La quimioterapia o radioterapia tradicional no se considera una "terapia dirigida" a pesar de que a menudo se dirige a los tumores. Además, el término "terapia de anticuerpos" de acuerdo con la enseñanza no incluye, preferentemente, la terapia con anticuerpos, fragmentos o derivados de estos que se conjugan con un resto terapéutico, sino que simplemente se relaciona con la terapia con anticuerpos, fragmentos o derivados de estos que actúan mediante el reclutamiento del sistema inmunitario del paciente para destruir las células tumorales.

35

El término "antígeno" se refiere a un agente que comprende un epítipo contra el cual se genera y/o se direcciona una respuesta inmunitaria. El término "antígeno" incluye en particular proteínas, péptidos, polisacáridos, ácidos nucleicos, especialmente ARN y ADN, y nucleótidos. El término "antígeno" también incluye agentes, que se convierten en antigénicos - y sensibilizantes - solo a través de la transformación (por ejemplo de manera intermedia en la molécula o por terminación con la proteína del cuerpo). Un antígeno o un producto procesado de este se reconoce preferentemente por un receptor de células T o B, o por una molécula de inmunoglobulina tal como un anticuerpo. En una modalidad preferida, el antígeno es un antígeno asociado a enfermedad, tal como un antígeno tumoral, tal como la CLDN18.2.

40

45

50

En el contexto de la presente enseñanza, el término "antígeno tumoral" o "antígeno asociado a tumor" se refiere a un antígeno que se presenta en células tumorales. Preferentemente, el antígeno se presenta en células tumorales, tal como en la superficie de células tumorales. Preferentemente, el "antígeno tumoral" se expresa por las células tumorales. En una modalidad, el término "antígeno tumoral" se refiere a proteínas que se expresan de manera aberrante en células tumorales en comparación con las células normales, es decir, no tumorales. Por ejemplo, la expresión solo puede encontrarse en las células tumorales pero no en las células normales, es decir, no tumorales, o el nivel de expresión puede ser mayor en las células tumorales en comparación con las células normales, es decir, no tumorales. En una modalidad, el término "antígeno tumoral" se refiere a proteínas que en condiciones normales se expresan específicamente en un número limitado de tejidos y/o órganos o en etapas específicas del desarrollo y se expresan o se expresan de manera aberrante en uno o más tumores o tejidos cancerosos. En el contexto de la presente enseñanza, un antígeno asociado a tumor se asocia, preferentemente, con la superficie celular de una célula cancerosa y, preferentemente, no se expresa, solo raramente, o a un menor nivel en tejidos y células normales. Preferentemente, de acuerdo con la enseñanza, un antígeno tumoral no se expresa en una célula si el nivel de expresión está por debajo del límite de detección y/o si el nivel de expresión es demasiado bajo para permitir la unión con los anticuerpos específicos al antígeno tumoral añadidos a las células. Un antígeno tumoral particularmente preferido de acuerdo con la enseñanza es la CLDN18.2.

55

60

De acuerdo con la enseñanza, el término "cáncer positivo para antígeno tumoral" o "tumor positivo para antígeno tumoral" o términos similares significa un cáncer o tumor que involucra células cancerosas o tumorales que expresan un antígeno tumoral, preferentemente, en la superficie de dichas células cancerosas o células tumorales. Un antígeno tumoral se expresa en la superficie de las células si se localiza en la superficie de dicha células y es accesible a la unión por los anticuerpos específicos del antígeno tumoral añadido a la célula.

65

En una modalidad preferida de la enseñanza, un "cáncer positivo para un antígeno tumoral" o "tumor positivo para un antígeno tumoral" es un "cáncer positivo para la CLDN18.2" o "tumor positivo para la CLDN18.2". De acuerdo con la enseñanza, el término "cáncer positivo para la CLDN18.2" o "tumor positivo para la CLDN18.2" significa un cáncer o tumor que involucra células cancerosas o tumorales que expresan la CLDN18.2, preferentemente, en la superficie de dichas células cancerosas o células tumorales.

"Superficie celular" se usa de acuerdo con su significado normal en la técnica, y por lo tanto, incluye el exterior de la célula que es accesible a la unión por proteínas y otras moléculas.

5 El término "porción extracelular" en el contexto de la presente enseñanza se refiere a una parte de una molécula tal como una proteína que está de frente al espacio extracelular de una célula y, preferentemente, es accesible desde el exterior de dicha célula, por ejemplo, por moléculas de unión a antígeno tales como anticuerpos localizados en el exterior de la célula. Preferentemente, el término se refiere a uno o más lazos extracelulares o dominios o un fragmento de estos.

10 De acuerdo con la enseñanza, CLDN18.2 no se expresa esencialmente en una célula si el nivel de expresión es menor en comparación a la expresión en las células estomacales o tejido estomacal. Preferentemente, el nivel de expresión es inferior al 10 %, preferentemente, inferior al 5 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,1 % o 0,05 % de la expresión en las células estomacales o tejido estomacal o incluso inferior. Preferentemente, la CLDN18.2 no se expresa sustancialmente en una célula si el nivel de expresión excede el nivel de expresión en el tejido no canceroso distinto al tejido estomacal en no más de 2 veces, preferentemente, 1,5 veces, y preferentemente, no excede el nivel de expresión en dicho tejido no canceroso.

15 Preferentemente, CLDN18.2 no se expresa esencialmente en una célula si el nivel de expresión está por debajo del límite de detección y/o si el nivel de expresión es demasiado bajo para permitir la unión con los anticuerpos específicos a CLDN18.2 añadidos a las células.

20 De acuerdo con la enseñanza, CLDN18.2 se expresa en una célula si el nivel de expresión excede el nivel de expresión en el tejido no canceroso distinto del tejido estomacal, preferentemente en más de 2 veces, preferentemente 10 veces, 100 veces, 1000 veces o 10 000 veces. Preferentemente, CLDN18.2 se expresa en una célula si el nivel de expresión está por encima del límite de detección y/o si el nivel de expresión es suficientemente alto para permitir la unión con los anticuerpos específicos a CLDN18.2 añadidos a las células. Preferentemente, CLDN18.2 se expresa en una célula si se expresa o expone en la superficie de dicha célula.

25 El término "epítipo" se refiere a un determinante antigénico en una molécula, es decir, a la parte en una molécula que se reconoce por el sistema inmunitario, por ejemplo, que se reconoce por un anticuerpo. Por ejemplo, los epítipos son los sitios discretos, tridimensionales en un antígeno, que se reconocen por el sistema inmunitario. Los epítipos usualmente consisten en agrupaciones de moléculas de superficie químicamente activas tales como los aminoácidos o cadenas laterales de azúcares y tienen usualmente características específicas de estructura tridimensional, así como también características específicas de carga. Los epítipos conformacionales y no conformacionales se distinguen en que la unión al primero pero no al último se pierde en presencia de disolventes desnaturizantes. Un epítipo de una proteína comprende, preferentemente, una porción continua o discontinua de dicha proteína y tiene, preferentemente, entre 5 y 100, preferentemente, entre 5 y 50, con mayor preferencia, entre 8 y 30, con la máxima preferencia, entre 10 y 25 aminoácidos de longitud, por ejemplo, el epítipo puede tener, preferentemente, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 aminoácidos de longitud.

30 El término "anticuerpo" incluye una glicoproteína que comprende al menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) que se interconectan por enlaces disulfuro, y cualquier molécula que comprende una porción de unión a antígeno de dicha glicoproteína. El término "anticuerpo" incluye anticuerpos monoclonales, anticuerpos recombinantes, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos, fragmentos o derivados de anticuerpos, lo que incluye, sin limitación, anticuerpos monocatenarios, por ejemplo, scFv y fragmentos de anticuerpos de unión a antígeno tales como fragmentos Fab y Fab' e incluye, además, todas las formas recombinantes de los anticuerpos, por ejemplo, anticuerpos que se expresan en procariotas, anticuerpos no glicosilados y cualquiera de los fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno y derivados como se describe en la presente descripción. Cada cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada (abreviada en la presente descripción como VH) y una región constante de cadena pesada. Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (abreviada en la presente descripción como VL) y una región constante de cadena ligera. Las regiones VH y VL pueden subdividirse adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR). Cada VH y VL se compone de tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino terminal al extremo carboxilo terminal en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras contienen un dominio de unión que interactúa con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar la unión de la inmunoglobulina a los tejidos o factores del huésped, que incluyen varias células del sistema inmunitario (por ejemplo, células efectoras) y al primer componente (C1q) del sistema clásico del complemento.

35 El término "anticuerpo monoclonal" como se usa en la presente descripción se refiere a una preparación de moléculas de anticuerpo de composición molecular única. Un anticuerpo monoclonal presenta una especificidad de unión y afinidad únicas. En una modalidad, los anticuerpos monoclonales se producen mediante un hibridoma que incluye una célula B que se obtiene de un animal no humano, por ejemplo, un ratón, que se fusiona a una célula inmortalizada.

40 El término "anticuerpo recombinante", como se usa en la presente descripción, incluye todos los anticuerpos que se preparan, se expresan, se crean o se aíslan por medios recombinantes, tales como (a) anticuerpos que se aíslan de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico o transcrómico con respecto a los genes de inmunoglobulina o un hibridoma que se prepara a partir de estos, (b) anticuerpos que se aíslan de una célula huésped transformada para expresar el anticuerpo, por ejemplo, de un transfectoma, (c) anticuerpos que se aíslan de una biblioteca recombinante,

combinatoria, de anticuerpos y (d) anticuerpos que se preparan, se expresan, se crean o se aíslan por cualquier otro medio que involucre el empalme de secuencias génicas de la inmunoglobulina a otras secuencias de ADN.

5 El término "anticuerpo humano", como se usa en la presente descripción, pretende incluir los anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulinas de la línea germinal humana. Los anticuerpos humanos pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por las secuencias de inmunoglobulinas de la línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica de sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*).

10 El término "anticuerpo humanizado" se refiere a una molécula que tiene un sitio de unión a antígeno que se deriva sustancialmente de una inmunoglobulina de una especie no humana, en donde la estructura remanente de la inmunoglobulina de la molécula se basa en la estructura y/o la secuencia de una inmunoglobulina humana. El sitio de unión a antígeno puede comprender tanto dominios variables completos fusionados a dominios constantes como solo las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) injertadas en las regiones marco apropiadas en los dominios variables. Los sitios de unión a antígeno pueden ser de tipo silvestre o modificados por una o más sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, modificados para parecerse más a las inmunoglobulinas humanas. Algunas formas de anticuerpos humanizados conservan todas las secuencias CDR (por ejemplo, un anticuerpo de ratón humanizado que contiene las seis CDR del anticuerpo de ratón). Otras formas tienen una o más CDR que se alteran con respecto al anticuerpo original.

20 El término "anticuerpo quimérico" se refiere a aquellos anticuerpos en donde una porción de cada una de las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesadas y ligeras es homóloga a secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de una especie particular o pertenecientes a una clase particular, mientras que el segmento remanente de la cadena es homólogo a secuencias correspondientes en otro. Típicamente, la región variable de ambas cadenas ligera y pesada 25 mimetiza las regiones variables de los anticuerpos derivados de una especie de mamíferos, mientras que las porciones constantes son homólogas a las secuencias de anticuerpos derivados de otra. Una clara ventaja de tales formas quiméricas es que la región variable puede derivarse convenientemente de fuentes actualmente conocidas mediante el uso de células B fácilmente disponibles o hibridomas de organismos huéspedes no humanos en combinación con las regiones constantes que se derivan de, por ejemplo, preparaciones de células humanas. Mientras que la región variable tiene la ventaja de ser fácil de preparar y que la fuente no afecta a la especificidad, la región constante que es humana, es menos probable que genere una respuesta inmunitaria de un sujeto humano cuando se inyectan los anticuerpos que si la región constante fuera de una fuente no humana. Sin embargo, la definición no se limita a este ejemplo particular.

30 Los anticuerpos pueden derivarse de diferentes especies, que incluyen, pero no se limitan a, ratón, rata, conejo, cobayo y humano.

35 Los anticuerpos que se describen en la presente descripción incluyen IgA tal como anticuerpos IgA1 o IgA2, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgE, IgM, e IgD. En varias modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo IgG1, más particularmente un IgG1, isotipo kappa o IgG1 isotipo lambda (es decir, IgG1, κ , λ), un anticuerpo IgG2a (por ejemplo IgG2a, κ , λ), un anticuerpo IgG2b (por ejemplo IgG2b, κ , λ), un anticuerpo IgG3 (por ejemplo IgG3, κ , λ) o un anticuerpo IgG4 (por ejemplo IgG4, κ , λ).

40 Como se usa en la presente descripción, un "anticuerpo heterólogo" se define en relación con un organismo transgénico que produce tal anticuerpo. Este término se refiere a un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos o una secuencia de ácido nucleico codificante que corresponde a la que se encuentra en un organismo que no es el organismo transgénico, y que generalmente se deriva de una especie distinta a la del organismo transgénico.

45 Como se usa en la presente descripción, un "anticuerpo heterohíbrido" se refiere a un anticuerpo que tiene cadenas ligeras y pesadas de diferentes organismos de origen. Por ejemplo, un anticuerpo que tiene una cadena pesada humana asociada con una cadena ligera murina es un anticuerpo heterohíbrido.

50 Los anticuerpos descritos en la presente descripción son, preferentemente, aislados. Un "anticuerpo aislado", como se usa en la presente, pretende referirse a un anticuerpo que está sustancialmente libre de otros anticuerpos que tienen especificidades antigénicas diferentes (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se une específicamente a un antígeno tumoral, está sustancialmente libre de anticuerpos que se unen específicamente a antígenos distintos del antígeno tumoral). Un anticuerpo aislado que se une específicamente a un epítipo, isoforma o variante de un antígeno tumoral humano puede tener, sin embargo, reactividad cruzada con otros antígenos relacionados, por ejemplo, de otras especies (por ejemplo, homólogos de especies de antígenos tumorales). Además, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otro material celular y/o químicos. En una modalidad de la enseñanza, una combinación de anticuerpos monoclonales "aislados" se refiere a anticuerpos que tienen especificidades diferentes y que se combinan en una composición o mezcla bien definida.

55 Los términos "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo (o simplemente "porción de unión") o "fragmento de unión a antígeno" de un anticuerpo (o simplemente "fragmento de unión") o términos similares, se refieren a uno o más fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad de unirse específicamente a un antígeno. Se ha demostrado que la función de unión a antígeno de un anticuerpo puede llevarse a cabo por los fragmentos de un anticuerpo de longitud completa.

Los ejemplos de fragmentos de unión abarcados dentro del término "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo incluyen (i) fragmentos Fab, fragmentos monovalentes que consisten en los dominios VL, VH, CL y CH; (ii) fragmentos F(ab')₂, fragmentos bivalentes que comprenden dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra, (iii) fragmentos Fd que consisten en los dominios VH y CH; (iv) fragmentos Fv que consisten en los dominios VL y VH de un brazo único de un anticuerpo, (v) fragmentos dAb (Ward y otros, (1989) Nature 341: 544-546), que consisten en un dominio VH; (vi) regiones aisladas determinantes de la complementariedad (CDR), y (vii) combinaciones de dos o más CDR aisladas que pueden estar opcionalmente unidas por un conector sintético. Además, aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, se codifican por genes separados, ellos pueden unirse, mediante el uso de métodos recombinantes, por un conector sintético que les permite hacerlos como una proteína de cadena única en la que las regiones VL y VH se aparean para formar moléculas monovalentes (conocidas como Fv de cadena única (scFv); ver por ejemplo, Bird y otros (1988) Science 242: 423-426; y Huston y otros (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883). También se pretende que tales anticuerpos de cadena única se abarquen dentro del término "fragmento de unión a antígeno" de un anticuerpo. Un ejemplo adicional son las proteínas de fusión de inmunoglobulina de dominio de unión que comprenden (i) un polipéptido de dominio de unión que se fusiona a un polipéptido de la región bisagra de la inmunoglobulina, (ii) una región constante CH2 de la cadena pesada de la inmunoglobulina que se fusiona a la región bisagra y (iii) una región constante CH3 de la cadena pesada de la inmunoglobulina que se fusiona a la región constante CH2. El polipéptido del dominio de unión puede ser una región variable de la cadena pesada o una región variable de la cadena ligera. Las proteínas de fusión de inmunoglobulina de dominio de unión se describen además en los documentos núms. US 2003/0118592 y US 2003/0133939. Estos fragmentos de anticuerpos se obtienen mediante el uso de técnicas convencionales que conocen los expertos en la técnica, y se seleccionan los fragmentos para la utilidad de la misma manera que a los anticuerpos intactos.

El término "dominio de unión" caracteriza en relación con la presente enseñanza una estructura, por ejemplo, de un anticuerpo, que se une a/interactúa con una determinada estructura/antígeno/epítipo objetivo. Por lo tanto, el dominio de unión de acuerdo con la enseñanza designa un "sitio de interacción con el antígeno".

Todos los anticuerpos y derivados de anticuerpos tales como fragmentos de anticuerpos como se describen en la presente descripción, para los fines de la enseñanza, se abarcan por el término "anticuerpo". El término "derivados de anticuerpos" se refiere a cualquier forma modificada de un anticuerpo, por ejemplo, un conjugado del anticuerpo y otro agente o anticuerpo, o un fragmento de anticuerpo.

Los anticuerpos presentes de manera natural son generalmente monoespecíficos, es decir, se unen a un único antígeno. La presente enseñanza comprende anticuerpos que se unen a una célula objetivo (mediante la activación de un antígeno tumoral) y una segunda entidad tal como una célula citotóxica (por ejemplo, mediante la activación del receptor CD3). Los anticuerpos de la presente enseñanza pueden ser biespecíficos o multiespecíficos, tales como trispecíficos, tetraspecíficos, etcétera.

El término "molécula biespecífica" pretende incluir un agente que tiene dos especificidades de unión diferentes. Por ejemplo, la molécula puede unirse a o interactuar con (a) un antígeno de la superficie celular, y (b) un receptor tal como un receptor de Fc en la superficie de una célula efectora. El término "molécula multiespecífica" pretende incluir un agente que tiene más de dos especificidades de unión diferentes. Por ejemplo, la molécula puede unirse a o interactuar con (a) un antígeno de la superficie celular, (b) un receptor tal como un receptor de Fc en la superficie de una célula efectora, y (c) al menos otro componente. En consecuencia, el término "anticuerpo contra un antígeno tumoral" incluye, pero no se limita a, moléculas biespecíficas, trispecíficas, tetraspecíficas y otras multiespecíficas que se dirigen a un antígeno tumoral, y a otros objetivos, tales como receptores de Fc en las células efectoras. El término "anticuerpos biespecíficos" incluye, además, diacuerpos. Los diacuerpos son anticuerpos bivalentes, biespecíficos en los cuales los dominios VH y VL se expresan en una cadena polipeptídica única, pero mediante el uso de un enlazador que es demasiado corto para permitir el apareamiento entre los dos dominios en la misma cadena, lo cual fuerza, de ese modo, a que los dominios se aparean con dominios complementarios de otra cadena y crea dos sitios de unión al antígeno (ver, por ejemplo, Holliger, P., y otros, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448; Poljak, R. J., y otros, (1994) Structure 2: 1121-1123).

De acuerdo con la enseñanza, un anticuerpo puede ejercer su efecto terapéutico mediante el reclutamiento del sistema inmunitario del paciente para destruir las células tumorales y/o mediante un resto o agente terapéutico acoplado al anticuerpo. Para el propósito de la presente enseñanza, dichos conjugados de anticuerpos pueden considerarse como abarcados por el término "agente quimioterapéutico", mientras que los anticuerpos que ejercen su efecto terapéutico a través del reclutamiento del sistema inmunitario del paciente para destruir las células tumorales no lo son.

En el contexto de la presente enseñanza, un anticuerpo es capaz, preferentemente, de actuar mediante el reclutamiento del sistema inmunitario del paciente para destruir las células tumorales, es decir, el anticuerpo, en particular cuando se une a su objetivo tal como un antígeno tumoral en una célula enferma, provoca funciones efectoras inmunitarias como se describe en la presente descripción. Preferentemente, dichas funciones efectoras inmunitarias se dirigen contra células tales como células cancerosas que portan en su superficie un antígeno tumoral tal como la CLDN18.2 en su superficie.

El término "funciones efectoras inmunitarias", en el contexto de la presente enseñanza, incluye cualesquiera funciones mediadas por componentes del sistema inmunitario que resultan, por ejemplo, en la inhibición del crecimiento tumoral y/o la inhibición del desarrollo tumoral, lo que incluye la inhibición de la diseminación tumoral y la metástasis. Preferentemente,

5 las funciones efectoras inmunitarias resultan en la destrucción de células cancerosas. Dichas funciones comprenden la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), la fagocitosis mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCP), la inducción de apoptosis en las células que portan el antígeno tumoral, la citólisis de las células que portan el antígeno tumoral y/o la inhibición de la proliferación de las células que portan el antígeno tumoral. Los agentes de unión pueden también ejercer un efecto simplemente mediante la unión a los antígenos tumorales en la superficie de una célula cancerosa. Por ejemplo, los anticuerpos pueden bloquear la función del antígeno tumoral o inducir la apoptosis solo por la unión al antígeno tumoral en la superficie de una célula cancerosa.

10 Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos

La ADCC describe la capacidad de destruir células de las células efectoras, en particular linfocitos, que requieren preferentemente, que la célula objetivo esté marcada por un anticuerpo.

15 La ADCC ocurre preferentemente cuando los anticuerpos se unen a los antígenos en las células tumorales y los dominios Fc del anticuerpo se enlazan con los receptores Fc (FcR) en la superficie de las células efectoras inmunitarias. Se han identificado varias familias de receptores de Fc, y las poblaciones celulares específicas que expresan de manera característica los receptores definidos de Fc. La ADCC puede verse como un mecanismo para inducir directamente un grado variable de destrucción tumoral inmediata que conduce a la presentación del antígeno y a la inducción de respuestas de células T dirigidas al tumor. Preferentemente, la inducción *in vivo* de la ADCC conducirá a respuestas de células T dirigidas a los tumores y a respuestas de anticuerpos derivadas del huésped.

Citotoxicidad dependiente del complemento

25 La CDC es otro método de destrucción celular que puede ser dirigido por anticuerpos. La IgM es el isotipo más efectivo para la activación del complemento. Además, las IgG1 e IgG3 son ambas muy efectivas para dirigir la CDC a través de la vía clásica de activación del complemento. Preferentemente, en esta cascada, la formación de complejos antígeno-anticuerpo resulta en la exposición de sitios de unión múltiples a C1q en estrecha proximidad en los dominios C_H2 de las moléculas de anticuerpos participantes, tales como las moléculas IgG (C1q es uno de los tres subcomponentes del complemento C1). Preferentemente, estas exposiciones de los sitios de unión a C1q convierten la interacción C1q-IgG, previamente de baja afinidad, en una interacción de alta avidéz, que dispara una cascada de eventos que implican una serie de otras proteínas del complemento y que conduce a la liberación proteolítica de los agentes quimiotácticos, y activadores de las células efectoras, C3a y C5a. Preferentemente, la cascada del complemento termina en la formación de un complejo de ataque a la membrana, que crea poros en la membrana celular que facilitan el paso libre de agua y solutos dentro y fuera de la célula.

40 Para inhibir el crecimiento tumoral y/o el desarrollo tumoral, de acuerdo con la enseñanza, un anticuerpo puede conjugarse con un resto o agente terapéutico, tal como una citotoxina, un fármaco (por ejemplo, un inmunosupresor) o un radioisótopo. Una citotoxina o agente citotóxico incluye cualquier agente que sea perjudicial a y, en particular, mate a las células. Los ejemplos incluyen taxol, citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, mitomicina, etopósido, tenopósido, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorubicina, daunorrubicina, dihidroxi antracina diona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, amanitina, 1-dehidrotosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, y puromicina y sus análogos u homólogos de estos. Los agentes terapéuticos adecuados para formar anticuerpos conjugados incluyen, pero no se limitan a, antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, fludarabina, 5-fluorouracilo decarbazina), agentes alquilantes (por ejemplo, mecloretamina, tioepa clorambucilo, melfalán, carmustina (BSNU) y lomustina (CCNU), ciclofosfamida, busulfán, dibromomanitol, estreptozotocina, mitomicina C, y platino cisdiclorodiamina (II) (DDP) cisplatino), antraciclinas (por ejemplo, daunorrubicina (anteriormente daunomicina) y doxorubicina), antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (anteriormente actinomicina), bleomicina, mitramicina y antramicina (AMC)) y agentes antimitóticos (por ejemplo, vincristina y vinblastina). En una modalidad que se prefiere, el agente terapéutico es un agente citotóxico o un agente radiotóxico. En otra modalidad, el agente terapéutico es un inmunosupresor. En otra modalidad más, el agente terapéutico es GM-CSF. En una modalidad que se prefiere, el agente terapéutico es doxorubicina, cisplatino, bleomicina, sulfato, carmustina, clorambucilo, ciclofosfamida o ricina A.

55 Los anticuerpos también pueden conjugarse a un radioisótopo, por ejemplo, yodo 131, itrio 90 o indio 111, para generar radiofármacos citotóxicos.

60 Los anticuerpos conjugados de la enseñanza pueden usarse para modificar una respuesta biológica dada y el resto de fármaco no debe interpretarse como limitado a agentes terapéuticos químicos clásicos. Por ejemplo, el resto de fármaco puede ser una proteína o polipéptido que posee una actividad biológica deseada. Tales proteínas pueden incluir, por ejemplo, una toxina enzimáticamente activa o su fragmento activo, tales como abrina, ricina A, exotoxina de pseudomonas o toxina diftérica; una proteína tal como factor de necrosis tumoral o interferón- γ ; o, modificadores de la respuesta biológica tales como, por ejemplo, linfoquinas, interleuquina-1 ("IL-1"), interleuquina 2 ("IL-2"), interleuquina 6 ("IL-6"), factor de estimulación de colonias de macrófagos granulocitos ("GM-CSF"), factor de estimulación de colonias de granulocitos ("G-CSF") u otros factores de crecimiento.

Las técnicas para conjugar tales restos terapéuticos a anticuerpos se conocen bien, ver, por ejemplo, Arnon y otros, "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy," en *Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy*, Reisfeld y otros (eds.), páginas. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom y otros, "Antibodies For Drug Delivery," en *Controlled Drug Delivery* (2da Ed.), Robinson y otros (eds.), páginas. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", en *Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications*, Pinchera y otros (eds.), páginas. 475-506 (1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy," en *Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy*, Baldwin y otros (eds.), páginas. 303-16 (Academic Press 1985), y Thorpe y otros, "The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates", *Immunol. Rev.*, 62: 119-58 (1982).

El término "anticuerpo contra un antígeno tumoral" o términos similares, se refiere a un anticuerpo dirigido a o que tiene la capacidad de unirse al antígeno tumoral. De acuerdo con la enseñanza, el término "unión" se refiere, preferentemente, a una unión específica.

De acuerdo con la presente enseñanza, un anticuerpo es capaz de unirse a un objetivo predeterminado si tiene una afinidad significativa por dicho objetivo predeterminado y se une a dicho objetivo predeterminado en ensayos estándar. La "afinidad" o "afinidad de unión" a menudo se mide por la constante de disociación en equilibrio (K_D). Preferentemente, el término "afinidad significativa" se refiere a la unión a un objetivo predeterminado con una constante de disociación (K_D) de 10^{-5} M o inferior, 10^{-6} M o inferior, 10^{-7} M o inferior, 10^{-8} M o inferior, 10^{-9} M o inferior, 10^{-10} M o inferior, 10^{-11} M o inferior, o 10^{-12} M o inferior.

Un anticuerpo no es (sustancialmente) capaz de unirse a un objetivo si no tiene una afinidad significativa por dicho objetivo y no se une significativamente, en particular no se une de manera detectable a dicho objetivo en ensayos estándar. Preferentemente, el anticuerpo no se une de manera detectable a dicho objetivo si está presente en una concentración de hasta 2, preferentemente 10, con mayor preferencia 20, en particular 50 o 100 $\mu\text{g/ml}$ o superior. Preferentemente, un anticuerpo no tiene afinidad significativa por un objetivo si se une a dicho objetivo con una K_D que es al menos 10 veces, 100 veces, 10^3 -veces, 10^4 -veces, 10^5 -veces, o 10^6 -veces mayor que la K_D para unirse al objetivo predeterminado al cual el anticuerpo es capaz de unirse. Por ejemplo, si la K_D para la unión de un anticuerpo al objetivo al cual el anticuerpo es capaz de unirse es 10^{-7} M, la K_D para unirse a un objetivo para el cual el anticuerpo no tiene afinidad significativa sería de al menos 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M, 10^{-3} M, 10^{-2} M o 10^{-1} M.

Un anticuerpo es específico para un objetivo predeterminado si es capaz de unirse a dicho objetivo predeterminado mientras que no es capaz de unirse a otros objetivos, es decir, no tiene afinidad significativa por otros objetivos y no se une significativamente a otros objetivos en ensayos estándar. De acuerdo con la enseñanza, un anticuerpo es específico para un antígeno tumoral si es capaz de unirse al antígeno tumoral pero no es (sustancialmente) capaz de unirse a otros objetivos. Preferentemente, un anticuerpo es específico para un antígeno tumoral si la afinidad y la unión a dichos otros objetivos no excede significativamente la afinidad o unión a proteínas no relacionadas con el antígeno tumoral tales como la albúmina de suero bovino (BSA), la caseína, la albúmina de suero humano (HSA) o proteínas transmembrana distintas de antígenos tumorales tales como moléculas de MHC o receptor de transferrina o cualquier otro polipéptido especificado. Preferentemente, un agente es específico para un objetivo predeterminado si se une a dicho objetivo con una K_D que es al menos 10 veces, 100 veces, 10^3 veces, 10^4 veces, 10^5 veces, o 10^6 veces menor que la K_D de unión a un objetivo para el que no es específico. Por ejemplo, si la K_D de unión de un anticuerpo al objetivo para el que es específico es 10^{-7} M, la K_D de unión a un objetivo para el que no es específico pudiera ser de al menos 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M, 10^{-3} M, 10^{-2} M, o 10^{-1} M.

La unión de un anticuerpo a un objetivo puede determinarse experimentalmente mediante el uso de cualquier método adecuado; ver, por ejemplo, Berzofsky y otros, "Antibody-Antigen Interactions" en *Fundamental Immunology*, Paul, W. E., Ed., Raven Press Nueva York, N Y (1984), Kuby, Janis Immunology, W. H. Freeman and Company Nueva York, N Y (1992), y los métodos que se describen en la presente descripción. Las afinidades pueden determinarse fácilmente mediante el uso de técnicas convencionales, tales como la diálisis de equilibrio; mediante el uso del instrumento BIAcore 2000, mediante el uso de procedimientos generales delineados por el fabricante; por radioinmunoensayo mediante el uso del antígeno objetivo radiomarcado; o por otro método conocido por el experto en la técnica. Los datos de afinidad pueden analizarse, por ejemplo, mediante el método de Scatchard y otros, *Ann N.Y. Acad. Sci.*, 51:660 (1949). La afinidad que se mide a una interacción particular antígeno anticuerpo puede variar si se mide bajo condiciones diferentes, por ejemplo, concentración de sal, pH. Por lo tanto, las mediciones de la afinidad y otros parámetros de unión al antígeno, por ejemplo, K_D , IC_{50} , se llevan a cabo preferentemente, con las soluciones estandarizadas de anticuerpo y antígeno, y un tampón estandarizado.

Como se usa en la presente descripción, "isotipo" se refiere a la clase de anticuerpo (por ejemplo, IgM o IgG1) que codifican los genes de la región constante de la cadena pesada.

Como se usa en la presente descripción, "cambio de isotipo" se refiere al fenómeno por el cual la clase, o isotipo, de un anticuerpo cambia de una clase de Ig a una de las otras clases de Ig.

El término "presente de manera natural" como se usa en la presente descripción como se aplica a un objeto se refiere al hecho de que un objeto puede encontrarse en la naturaleza. Por ejemplo, una secuencia de un polipéptido o polinucleótido

que está presente en un organismo (incluidos los virus) que puede aislarse a partir de una fuente en la naturaleza y que no se ha modificado intencionalmente por el hombre en el laboratorio, está presente de manera natural.

5 El término "reordenado" como se usa en la presente descripción se refiere a una configuración de un locus de inmunoglobulina de cadena pesada o cadena ligera en donde un segmento V está ubicado inmediatamente adyacente a un segmento D-J o J en una conformación que codifica esencialmente un dominio completo VH o VL, respectivamente. Un locus del gen de la inmunoglobulina (anticuerpo) reordenado puede identificarse por comparación con el ADN de la línea germinal; un locus reordenado tendrá al menos un elemento de homología de heptámero/nonámero recombinado.

10 El término "no reordenado" o "configuración de línea germinal" como se usa en la presente descripción en referencia a un segmento V se refiere a la configuración en donde el segmento V no se recombina para estar inmediatamente adyacente a un segmento D o J.

15 Preferentemente, la unión de un anticuerpo contra un antígeno tumoral a células que expresan el antígeno tumoral induce o media la destrucción de las células que expresan el antígeno tumoral. Las células que expresan un antígeno tumoral son, preferentemente, células cancerosas y son, en particular, células de las enfermedades cancerosas descritas en la presente descripción. Preferentemente, el anticuerpo induce o media la destrucción de las células al inducir una o más de lisis mediada por citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), lisis mediada por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), apoptosis e inhibición de la proliferación de células que expresan un antígeno tumoral. Preferentemente, la lisis de las células mediada por ADCC tiene lugar en presencia de células efectoras, que en modalidades particulares se seleccionan del grupo que consiste en monocitos, células mononucleares, células NK y las PMN. La inhibición de la proliferación de células puede medirse in vitro mediante la determinación de la proliferación de células en un ensayo mediante el uso de bromodeoxiuridina (5-bromo-2-desoxiuridina, BrdU). BrdU es un nucleósido sintético que es un análogo de la timidina y puede incorporarse en el ADN recién sintetizado de las células en replicación (durante la fase S del ciclo celular), mediante la sustitución de la timidina durante la replicación del ADN. La detección del químico incorporado mediante el uso, por ejemplo, de anticuerpos específicos para BrdU indica que las células estuvieron activamente replicando su ADN.

30 En modalidades preferidas, los anticuerpos descritos en la presente descripción pueden caracterizarse por una o más de las siguientes propiedades:

- a) especificidad por un antígeno tumoral;
- 35 b) una afinidad de unión a un antígeno tumoral de aproximadamente 100 nM o menos, preferentemente, aproximadamente 5-10 nM o menos y, con mayor preferencia, aproximadamente 1-3 nM o menos,
- c) la capacidad de inducir o mediar CDC en células positivas para el antígeno tumoral;
- d) la capacidad de inducir o mediar ADCC en células positivas para el antígeno tumoral;
- 40 e) la capacidad de inhibir el crecimiento de células positivas para el antígeno tumoral;
- f) la capacidad de inducir apoptosis de células positivas para el antígeno tumoral.

45 En una modalidad, un anticuerpo contra un antígeno tumoral tiene la capacidad de unirse a un epítipo presente en el antígeno tumoral, preferentemente, un epítipo ubicado dentro de los dominios extracelulares del antígeno tumoral. Preferentemente, un anticuerpo contra un antígeno tumoral es específico para el antígeno tumoral. Preferentemente, un anticuerpo contra un antígeno tumoral se une al antígeno tumoral expresado en la superficie de las células. En modalidades preferidas particulares, un anticuerpo contra un antígeno tumoral se une a epítipos nativos del antígeno tumoral presente en la superficie de las células vivas.

50 De acuerdo con la enseñanza, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 o un anticuerpo contra la CLDN18.2, es un anticuerpo capaz de unirse a un epítipo presente en la CLDN18.2, preferentemente, un epítipo que se ubica dentro de los dominios extracelulares de la CLDN18.2, en particular el primer dominio extracelular, preferentemente, las posiciones de los aminoácidos 29 a 78 de la CLDN18.2. En modalidades particulares, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 es un anticuerpo capaz de unirse a (i) un epítipo en la CLDN18.2 que no está presente en la CLDN18.1, preferentemente, SEQ ID NO: 3, 4 y 5, (ii) un epítipo localizado en el bucle 1 de la CLDN18.2, preferentemente, SEQ ID NO: 8, (iii) un epítipo localizado en el bucle 2 de la CLDN18.2, preferentemente, SEQ ID NO: 10, (iv) un epítipo localizado en el bucle D3 de la CLDN18.2, preferentemente, SEQ ID NO: 11, (v) un epítipo, que abarca el bucle 1 de la CLDN18.2 y el bucle D3 de la CLDN18.2, o (vi) un epítipo no glicosilado localizado en el bucle D3 de la CLDN18.2, preferentemente, SEQ ID NO: 9.

65 De acuerdo con la enseñanza, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 es, preferentemente, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 pero no a la CLDN18.1. Preferentemente, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 es específico para la CLDN18.2. Preferentemente, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 es un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 expresada en la

superficie de la célula. En modalidades particulares preferidas, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 se une a epítomos nativos de la CLDN18.2 presentes en la superficie de las células vivas. Preferentemente, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 se une a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, 3-11, 44, 46 y 48-50. Preferentemente, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 es específico para las proteínas, péptidos o fragmentos inmunogénicos o derivados de estos mencionados anteriormente. Un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 puede obtenerse mediante un método que comprende la etapa de inmunizar un animal con una proteína o péptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, 3-11, 44, 46 y 48-50, o un ácido nucleico o célula huésped que expresa dicha proteína o péptido. Preferentemente, el anticuerpo se une a las células cancerosas, en particular a las células de los tipos de cáncer mencionados anteriormente y, preferentemente, no se une sustancialmente a las células no cancerosas.

Preferentemente, la unión de un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 a células que expresan la CLDN18.2 induce o media la destrucción de células que expresan la CLDN18.2. Las células que expresan CLDN18.2 son, preferentemente, células cancerosas y, en particular, se seleccionan del grupo que consiste en células cancerosas tumorigénicas gástricas, esofágicas, pancreáticas, pulmonares, ováricas, de colon, hepáticas, de cabeza y cuello y de vesícula biliar. Preferentemente, el anticuerpo induce o media la destrucción de las células al inducir una o más de lisis mediada por citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), lisis mediada por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), apoptosis e inhibición de la proliferación de células que expresan la CLDN18.2. Preferentemente, la lisis de las células mediada por ADCC tiene lugar en presencia de células efectoras, que en modalidades particulares se seleccionan del grupo que consiste en monocitos, células mononucleares, células NK y las PMN.

En modalidades preferidas, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 puede caracterizarse por una o más de las siguientes propiedades:

- a) especificidad por la CLDN18.2;
- b) una afinidad de unión a la CLDN18.2 de aproximadamente 100 nM o menos, preferentemente, aproximadamente 5-10 nM o menos y, con mayor preferencia, aproximadamente 1-3 nM o menos,
- c) la capacidad de inducir o mediar CDC en células positivas para la CLDN18.2;
- d) la capacidad de inducir o mediar ADCC en células positivas para la CLDN18.2;
- e) la capacidad de inhibir el crecimiento de células positivas para la CLDN18.2;
- f) la capacidad de inducir apoptosis de células positivas para la CLDN18.2.

En una modalidad particularmente preferida, un hibridoma depositado en el DSMZ (Mascheroder Weg 1b, 31824 Braunschweig, Alemania; nueva dirección: Inhoffenstr.7B, 31824 Braunschweig, Alemania) produce un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 y tiene la siguiente designación y número de acceso:

- a. 182-D1106-055, núm. de acceso DSM ACC2737, depositado el 19 de octubre de 2005
- b. 182-D1106-056, núm. de acceso DSM ACC2738, depositado el 19 de octubre de 2005
- c. 182-D1106-057, núm. de acceso DSM ACC2739, depositado el 19 de octubre de 2005
- d. 182-D1106-058, núm. de acceso DSM ACC2740, depositado el 19 de octubre de 2005
- e. 182-D1106-059, núm. de acceso DSM ACC2741, depositado el 19 de octubre de 2005
- f. 182-D1106-062, núm. de acceso DSM ACC2742, depositado el 19 de octubre de 2005,
- g. 182-D1106-067, núm. de acceso DSM ACC2743, depositado el 19 de octubre de 2005
- h. 182-D758-035, núm. de acceso DSM ACC2745, depositado el 17 de noviembre de 2005
- i. 182-D758-036, núm. de acceso DSM ACC2746, depositado el 17 de noviembre de 2005
- j. 182-D758-040, núm. de acceso DSM ACC2747, depositado el 17 de noviembre de 2005
- k. 182-D1106-061, núm. de acceso DSM ACC2748, depositado el 17 de noviembre de 2005
- l. 182-D1106-279, núm. de acceso DSM ACC2808, depositado el 26 de octubre de 2006

- m. 182-D1106-294, núm. de acceso DSM ACC2809, depositado el 26 de octubre de 2006,
- n. 182-D1106-362, núm. de acceso DSM ACC2810, depositado el 26 de octubre de 2006.

5 Los anticuerpos preferidos de acuerdo con la enseñanza son los producidos por y que pueden obtenerse a partir de los
 hibridomas descritos anteriormente; es decir, 37G11 en el caso de 182-D1106-055, 37H8 en el caso de 182-D1106-056,
 38G5 en el caso de 182-D1106-057, 38H3 en el caso de 182-D1106-058, 39F11 en el caso de 182-D1106-059, 43A11 en
 el caso de 182-D1106-062, 61C2 en el caso de 182-D1106-067, 26B5 en el caso de 182-D758-035, 26D12 en el caso de
 10 182-D758-036, 28D10 en el caso de 182-D758-040, 42E12 en el caso de 182-D1106-061, 125E1 en el caso de 182-
 D1106-279, 163E12 en el caso de 182-D1106-294 y 175D10 en el caso de 182-D1106-362; y las formas quimerizadas y
 humanizadas de estos.

En una modalidad, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 es un anticuerpo seleccionado del grupo
 que consiste en (i) un anticuerpo producido por lo que puede obtenerse a partir de un clon depositado bajo el núm. de
 15 acceso DSM ACC2737, DSM ACC2738, DSM ACC2739, DSM ACC2740, DSM ACC2741, DSM ACC2742, DSM
 ACC2743, DSM ACC2745, DSM ACC2746, DSM ACC2747, DSM ACC2748, DSM ACC2808, DSM ACC2809 o DSM
 ACC2810, (ii) un anticuerpo que es una forma quimerizada o humanizada del anticuerpo bajo (i), (iii) un anticuerpo que
 tiene la especificidad del anticuerpo bajo (i) y (iv) un anticuerpo que comprende la porción de unión al antígeno o el sitio
 20 de unión al antígeno, en particular la región variable, del anticuerpo bajo (i) y preferentemente, que tiene la especificidad
 del anticuerpo bajo (i).

Los anticuerpos quimerizados preferidos y sus secuencias se muestran en la siguiente tabla.

	clon	AcM	Isotipo	región variable	anticuerpo quimerizado	
25	cadena pesada	43A11	182-D1106-062	IgG2a	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:14
		163E12	182-D1106-294	IgG3	SEQ ID NO:30	SEQ ID NO:15
30		125E1	182-D1106-279	IgG2a	SEQ ID NO:31	SEQ ID NO:16
		166E2	182-D1106-308	IgG3	SEQ ID NO:33	SEQ ID NO:18
35		175D10	182-D1106-362	IgG1	SEQ ID NO:32	SEQ ID NO:17
		45C1	182-D758-187	IgG2a	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:19
40	cadena ligera	43A11	182-D1106-062	IgK	SEQ ID NO:36	SEQ ID NO:21
		163E12	182-D1106-294	IgK	SEQ ID NO:35	SEQ ID NO:20
45		125E1	182-D1106-279	IgK	SEQ ID NO:37	SEQ ID NO:22
		166E2	182-D1106-308	IgK	SEQ ID NO:40	SEQ ID NO:25
50		175D10	182-D1106-362	IgK	SEQ ID NO:39	SEQ ID NO:24
		45C1	182-D758-187	IgK	SEQ ID NO:38	SEQ ID NO:23
55		45C1	182-D758-187	IgK	SEQ ID NO:41	SEQ ID NO:26
		45C1	182-D758-187	IgK	SEQ ID NO:42	SEQ ID NO:27
60		45C1	182-D758-187	IgK	SEQ ID NO:43	SEQ ID NO:28

50 En modalidades preferidas, los anticuerpos, en particular las formas quimerizadas de anticuerpos de acuerdo con la
 enseñanza, incluyen anticuerpos que comprenden una región constante de cadena pesada (CH) que comprende una
 secuencia de aminoácidos derivada de una región constante de cadena pesada humana tal como la secuencia de
 aminoácidos representada por SEQ ID NO: 13 o un fragmento de esta. En modalidades preferidas adicionales, los
 55 anticuerpos, en particular las formas quimerizadas de anticuerpos de acuerdo con la enseñanza, incluyen anticuerpos que
 comprenden una región constante de cadena ligera (CL) que comprende una secuencia de aminoácidos derivada de una
 región constante de cadena ligera humana tal como la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 12 o un
 fragmento de esta. En una modalidad preferida particular, los anticuerpos, en particular las formas quimerizadas de
 anticuerpos de acuerdo con la enseñanza, incluyen anticuerpos que comprenden una CH que comprende una secuencia
 60 de aminoácidos derivada de una CH humana tal como la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 13
 o un fragmento de esta y que comprende una CL que comprende una secuencia de aminoácidos derivada de una CL
 humana tal como la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 12 o un fragmento de esta.

65 En una modalidad, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 es un anticuerpo monoclonal IgG1
 quimérico ratón/humano que comprende cadena ligera variable murina kappa, región constante de cadena ligera kappa
 humana alotipo Km(3), región variable de cadena pesada murina, región constante de IgG1 humana, alotipo G1m(3).

5 En ciertas modalidades preferidas, las formas quimerizadas de anticuerpos incluyen anticuerpos que comprenden una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 14, 15, 16, 17, 18, 19, 51 y un fragmento de estas y/o que comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 y un fragmento de estas.

En ciertas modalidades preferidas, las formas de anticuerpos quimerizados incluyen anticuerpos que comprenden una combinación de cadenas pesadas y cadenas ligeras seleccionadas entre las siguientes posibilidades (i) a (ix):

10 (i) la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 14 o un fragmento de esta y la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 21 o un fragmento de esta,

15 (ii) la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 15 o un fragmento de esta y la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 20 o un fragmento de esta,

20 (iii) la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 16 o un fragmento de esta y la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 22 o un fragmento de esta,

25 (iv) la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 18 o un fragmento de esta y la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 25 o un fragmento de esta,

(v) la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 17 o un fragmento de esta y la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 24 o un fragmento de esta,

30 (vi) la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 19 o un fragmento de esta y la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 23 o un fragmento de esta,

35 (vii) la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 19 o un fragmento de esta y la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 26 o un fragmento de esta,

40 (viii) la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 19 o un fragmento de esta y la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 27 o un fragmento de esta,

45 (ix) la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 19 o un fragmento de esta y la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 28 o un fragmento de esta, y

(x) la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 51 o un fragmento de esta y la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 24 o un fragmento de esta.

50 Se prefiere particularmente el anticuerpo de acuerdo con (v) o (x).

"Fragmento" o "fragmento de una secuencia de aminoácidos" como se usó anteriormente, se refiere a una parte de una secuencia de anticuerpos, es decir, una secuencia que representa la secuencia de anticuerpos acortada en el extremo N y/o C terminal, que cuando reemplaza dicha secuencia de anticuerpo en un anticuerpo retiene la unión de dicho anticuerpo a CLDN18.2 y, preferentemente, las funciones de dicho anticuerpo como se describe en la presente descripción, por ejemplo, lisis mediada por CDC o lisis mediada por ADCC. Preferentemente, un fragmento de una secuencia de aminoácidos comprende al menos 80 %, preferentemente, al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de los residuos de aminoácidos de dicha secuencia de aminoácidos. Un fragmento de una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 14, 15, 16, 17, 18, 19, 51, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 y 28 se refieren, preferentemente, a dicha secuencia en donde se eliminan 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 aminoácidos en el extremo N-terminal.

60 En una modalidad preferida, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 29, 30, 31, 32, 33, 34 y un fragmento de estas.

En una modalidad preferida, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43 y un fragmento de estas.

5 En ciertas modalidades preferidas, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 comprende una combinación de región variable de cadena pesada (VH) y región variable de cadena ligera (VL) seleccionada entre las siguientes posibilidades (i) a (ix):

10 (i) la VH comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 29 o un fragmento de esta y la VL comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 36 o un fragmento de esta,

(ii) la VH comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 30 o un fragmento de esta y la VL comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 35 o un fragmento de esta,

15 (iii) la VH comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 31 o un fragmento de esta y la VL comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 37 o un fragmento de esta,

20 (iv) la VH comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 33 o un fragmento de esta y la VL comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 40 o un fragmento de esta,

(v) la VH comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 32 o un fragmento de esta y la VL comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 39 o un fragmento de esta,

25 (vi) la VH comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 34 o un fragmento de esta y la VL comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 38 o un fragmento de esta,

(vii) la VH comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 34 o un fragmento de esta y la VL comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 41 o un fragmento de esta,

30 (viii) la VH comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 34 o un fragmento de esta y la VL comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 42 o un fragmento de esta,

35 (ix) la VH comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 34 o un fragmento de esta y la VL comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 43 o un fragmento de esta.

Se prefiere particularmente el anticuerpo de acuerdo con (v).

40 De acuerdo con la enseñanza, el término "fragmento" se refiere, en particular, a una o más de las regiones determinantes de la complementariedad (CDR), preferentemente, al menos a la región variable CDR3, de la región variable de la cadena pesada (VH) y/o de la región variable de la cadena ligera (VL). En una modalidad dichas una o más de las regiones determinantes de la complementariedad (CDRs) se seleccionan de un conjunto de regiones determinantes de la complementariedad CDR1, CDR2 y CDR3. En una modalidad particularmente preferida, el término "fragmento" se refiere a las regiones determinantes de la complementariedad CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada (VH) y/o de la región variable de la cadena ligera (VL).

45 En una modalidad preferida, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 comprende una VH que comprende un conjunto de regiones determinantes de la complementariedad CDR1, CDR2 y CDR3 seleccionadas de las siguientes modalidades (i) a (vi):

50 (i) CDR1: posiciones 45-52 de la SEQ ID NO: 14, CDR2: posiciones 70-77 de la SEQ ID NO: 14, CDR3: posiciones 116-125 de la SEQ ID NO: 14,

55 (ii) CDR1: posiciones 45-52 de la SEQ ID NO: 15, CDR2: posiciones 70-77 de la SEQ ID NO: 15, CDR3: posiciones 116-126 de la SEQ ID NO: 15,

(iii) CDR1: posiciones 45-52 de la SEQ ID NO: 16, CDR2: posiciones 70-77 de la SEQ ID NO: 16, CDR3: posiciones 116-124 de la SEQ ID NO: 16,

60 (iv) CDR1: posiciones 45-52 de la SEQ ID NO: 17, CDR2: posiciones 70-77 de la SEQ ID NO: 17, CDR3: posiciones 116-126 de la SEQ ID NO: 17,

(v) CDR1: posiciones 44-51 de la SEQ ID NO: 18, CDR2: posiciones 69-76 de la SEQ ID NO: 18, CDR3: posiciones 115-125 de la SEQ ID NO: 18, y

65 (vi) CDR1: posiciones 45-53 de la SEQ ID NO: 19, CDR2: posiciones 71-78 de la SEQ ID NO: 19, CDR3: posiciones 117-128 de la SEQ ID NO: 19.

ES 2 787 708 T3

En una modalidad preferida, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 comprende una VL que comprende un conjunto de regiones determinantes de la complementariedad CDR1, CDR2 y CDR3 seleccionadas de las siguientes modalidades (i) a (ix):

- 5 (i) CDR1: posiciones 47-58 de la SEQ ID NO: 20, CDR2: posiciones 76-78 de la SEQ ID NO: 20, CDR3: posiciones 115-123 de la SEQ ID NO: 20,
- (ii) CDR1: posiciones 49-53 de la SEQ ID NO: 21, CDR2: posiciones 71-73 de la SEQ ID NO: 21, CDR3: posiciones 110-118 de la SEQ ID NO: 21,
- 10 (iii) CDR1: posiciones 47-52 de la SEQ ID NO: 22, CDR2: posiciones 70-72 de la SEQ ID NO: 22, CDR3: posiciones 109-117 de la SEQ ID NO: 22,
- (iv) CDR1: posiciones 47-58 de la SEQ ID NO: 23, CDR2: posiciones 76-78 de la SEQ ID NO: 23, CDR3: posiciones 115-123 de la SEQ ID NO: 23,
- 15 (v) CDR1: posiciones 47-58 de la SEQ ID NO: 24, CDR2: posiciones 76-78 de la SEQ ID NO: 24, CDR3: posiciones 115-123 de la SEQ ID NO: 24,
- (vi) CDR1: posiciones 47-58 de la SEQ ID NO: 25, CDR2: posiciones 76-78 de la SEQ ID NO: 25, CDR3: posiciones 115-122 de la SEQ ID NO: 25,
- (vii) CDR1: posiciones 47-58 de la SEQ ID NO: 26, CDR2: posiciones 76-78 de la SEQ ID NO: 26, CDR3: posiciones 115-123 de la SEQ ID NO: 26,
- 25 (viii) CDR1: posiciones 47-58 de la SEQ ID NO: 27, CDR2: posiciones 76-78 de la SEQ ID NO: 27, CDR3: posiciones 115-123 de la SEQ ID NO: 27, y
- (ix) CDR1: posiciones 47-52 de la SEQ ID NO: 28, CDR2: posiciones 70-72 de la SEQ ID NO: 28, CDR3: posiciones 109-117 de la SEQ ID NO: 28.
- 30

En una modalidad preferida, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 comprende una combinación de VH y VL que comprende cada una un conjunto de regiones determinantes de la complementariedad CDR1, CDR2 y CDR3 seleccionadas de las siguientes modalidades (i) a (ix):

- 35 (i) VH: CDR1: posiciones 45-52 de la SEQ ID NO: 14, CDR2: posiciones 70-77 de la SEQ ID NO: 14, CDR3: posiciones 116-125 de la SEQ ID NO: 14, VL: CDR1: posiciones 49-53 de la SEQ ID NO: 21, CDR2: posiciones 71-73 de la SEQ ID NO: 21, CDR3: posiciones 110-118 de la SEQ ID NO: 21,
- 40 (ii) VH: CDR1: posiciones 45-52 de la SEQ ID NO: 15, CDR2: posiciones 70-77 de la SEQ ID NO: 15, CDR3: posiciones 116-126 de la SEQ ID NO: 15, VL: CDR1: posiciones 47-58 de la SEQ ID NO: 20, CDR2: posiciones 76-78 de la SEQ ID NO: 20, CDR3: posiciones 115-123 de la SEQ ID NO: 20,
- (iii) VH: CDR1: posiciones 45-52 de la SEQ ID NO: 16, CDR2: posiciones 70-77 de la SEQ ID NO: 16, CDR3: posiciones 116-124 de la SEQ ID NO: 16, VL: CDR1: posiciones 47-52 de la SEQ ID NO: 22, CDR2: posiciones 70-72 de la SEQ ID NO: 22, CDR3: posiciones 109-117 de la SEQ ID NO: 22,
- 45 (iv) VH: CDR1: posiciones 44-51 de la SEQ ID NO: 18, CDR2: posiciones 69-76 de la SEQ ID NO: 18, CDR3: posiciones 115-125 de la SEQ ID NO: 18, VL: CDR1: posiciones 47-58 de la SEQ ID NO: 25, CDR2: posiciones 76-78 de la SEQ ID NO: 25, CDR3: posiciones 115-122 de la SEQ ID NO: 25,
- 50 (v) VH: CDR1: posiciones 45-52 de la SEQ ID NO: 17, CDR2: posiciones 70-77 de la SEQ ID NO: 17, CDR3: posiciones 116-126 de la SEQ ID NO: 17, VL: CDR1: posiciones 47-58 de la SEQ ID NO: 24, CDR2: posiciones 76-78 de la SEQ ID NO: 24, CDR3: posiciones 115-123 de la SEQ ID NO: 24,
- 55 (vi) VH: CDR1: posiciones 45-53 de la SEQ ID NO: 19, CDR2: posiciones 71-78 de la SEQ ID NO: 19, CDR3: posiciones 117-128 de la SEQ ID NO: 19, VL: CDR1: posiciones 47-58 de la SEQ ID NO: 23, CDR2: posiciones 76-78 de la SEQ ID NO: 23, CDR3: posiciones 115-123 de la SEQ ID NO: 23,
- (vii) VH: CDR1: posiciones 45-53 de la SEQ ID NO: 19, CDR2: posiciones 71-78 de la SEQ ID NO: 19, CDR3: posiciones 117-128 de la SEQ ID NO: 19, VL: CDR1: posiciones 47-58 de la SEQ ID NO: 26, CDR2: posiciones 76-78 de la SEQ ID NO: 26, CDR3: posiciones 115-123 de la SEQ ID NO: 26,
- 60 (viii) VH: CDR1: posiciones 45-53 de la SEQ ID NO: 19, CDR2: posiciones 71-78 de la SEQ ID NO: 19, CDR3: posiciones 117-128 de la SEQ ID NO: 19, VL: CDR1: posiciones 47-58 de la SEQ ID NO: 27, CDR2: posiciones 76-78 de la SEQ ID NO: 27, CDR3: posiciones 115-123 de la SEQ ID NO: 27, y
- 65

(ix) VH: CDR1: posiciones 45-53 de la SEQ ID NO: 19, CDR2: posiciones 71-78 de la SEQ ID NO: 19, CDR3: posiciones 117-128 de la SEQ ID NO: 19, VL: CDR1: posiciones 47-52 de la SEQ ID NO: 28, CDR2: posiciones 70-72 de la SEQ ID NO: 28, CDR3: posiciones 109-117 de la SEQ ID NO: 28.

5 En modalidades preferidas adicionales, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 comprende, preferentemente, una o más de las regiones determinantes de la complementariedad (CDR), preferentemente, al menos la región variable CDR3, de la región variable de cadena pesada (VH) y/o de la región variable de la cadena ligera (VL) de un anticuerpo monoclonal contra la CLDN18.2, preferentemente, de un anticuerpo monoclonal contra la CLDN18.2 descrito en la presente descripción, y preferentemente, comprende una o más de las regiones determinantes de la complementariedad (CDR), preferentemente, al menos la región variable CDR3, de las regiones variables de cadena pesada (VH) y/o regiones variables de cadena ligera (VL) descritas en la presente descripción. En una modalidad dichas una o más de las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) se seleccionan de un conjunto de regiones determinantes de la complementariedad CDR1, CDR2 y CDR3 descritas en la presente descripción. En una modalidad particularmente preferida, un anticuerpo que tiene la capacidad de unirse a la CLDN18.2 comprende, preferentemente, las regiones determinantes de la complementariedad CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de cadena pesada (VH) y/o de la región variable de cadena ligera (VL) de un anticuerpo monoclonal contra la CLDN18.2, preferentemente, de un anticuerpo monoclonal contra la CLDN18.2 descrito en la presente descripción, y preferentemente, comprende las regiones determinantes de la complementariedad CDR1, CDR2 y CDR3 de las regiones variables de cadena pesada (VH) y/o regiones variables de cadena ligera (VL) descritas en la presente descripción.

20 En una modalidad, un anticuerpo que comprende una o más CDR, un conjunto de CDR o una combinación de los conjuntos de CDR como se describe en la presente descripción comprende dichas CDR junto con sus regiones marco intermedias. Preferentemente, la porción además incluirá al menos aproximadamente 50 % de una o ambas de las regiones de marco primera y cuarta donde el 50 % del C-terminal es de la primera región marco y el 50 % del N-terminal es de la cuarta región marco. La construcción de los anticuerpos hechos por técnicas de ADN recombinante puede resultar en la introducción de residuos N- o C-terminales a las regiones variables codificadas mediante los enlazadores introducidos para facilitar la clonación u otras etapas de manipulación, lo que incluye la introducción de enlazadores para unir las regiones variables de la enseñanza a secuencias adicionales de proteínas que incluyen cadenas pesadas de inmunoglobulinas, otros dominios variables (por ejemplo, en la producción de diacuerpos) o marcadores de proteínas.

30 En una modalidad, un anticuerpo que comprende una o más CDR, un conjunto de CDR o una combinación de conjuntos de CDR como se describe en la presente descripción comprende dichas CDR en un marco de anticuerpo humano.

35 La referencia en la presente descripción a un anticuerpo que comprende con respecto a la cadena pesada de la misma una cadena particular, o una región o secuencia particular se refiere, preferentemente, a la situación en donde todas las cadenas pesadas de dicho anticuerpo comprenden dicha cadena, región o secuencia particular. Esto se aplica correspondientemente a la cadena ligera de un anticuerpo.

40 Debe entenderse que los anticuerpos que se describen en la presente descripción pueden suministrarse a un paciente mediante la administración de un ácido nucleico tal como ARN que codifica al anticuerpo y/o mediante la administración de una célula huésped que comprende un ácido nucleico tal como ARN que codifica el anticuerpo. Por lo tanto, un ácido nucleico que codifica un anticuerpo cuando se administra a un paciente puede presentarse en la forma desnuda o en un vehículo adecuado para el suministro tal como en forma de liposomas o partículas virales, o dentro de una célula huésped. El ácido nucleico proporcionado puede producir el anticuerpo durante periodos prolongados de manera sostenida lo que mitiga la inestabilidad al menos parcialmente observada para los anticuerpos terapéuticos. Los ácidos nucleicos para suministrarse a un paciente pueden producirse por medios recombinantes. Si un ácido nucleico se administra a un paciente sin presentarse dentro de una célula huésped, se capta, preferentemente, por las células del paciente para la expresión del anticuerpo codificado por el ácido nucleico. Si un ácido nucleico se administra a un paciente mientras se presenta dentro de una célula huésped, se expresa, preferentemente, por la célula huésped dentro del paciente para producir el anticuerpo codificado por el ácido nucleico.

50 El término "ácido nucleico", como se usa en la presente descripción, pretende incluir ADN y ARN tal como moléculas de ADN genómico, ADNc, ARNm, producidas de manera recombinante y sintetizadas de manera química. Un ácido nucleico puede ser monocatenario o bicatenario. El ARN incluye transcritos in vitro de ARN (IVT ARN) o ARN sintético.

55 Los ácidos nucleicos pueden comprenderse en un vector. El término "vector", como se usa en la presente, incluye cualquiera de los vectores conocidos por la persona experta, lo que incluye vectores de plásmidos, vectores de cósmidos, vectores de fagos tales como fago lambda, vectores virales tales como vectores de adenovirus o baculovirus, o vectores cromosómicos artificiales tales como cromosomas artificiales bacterianos (BAC), cromosomas artificiales de levadura (YAC) o cromosomas artificiales P1 (PAC). Dichos vectores incluyen vectores de expresión así como también de clonación. Los vectores de expresión comprenden los plásmidos así como también vectores virales y generalmente contienen una secuencia codificante deseada y secuencias de ADN apropiadas necesarias para la expresión de la secuencia codificante unida operativamente en un organismo huésped particular (por ejemplo, bacteria, levadura, plantas, insectos o mamíferos) o en sistemas de expresión in vitro. Los vectores de clonación se usan generalmente para ingenierizar y amplificar un cierto fragmento de ADN deseado y pueden carecer de las secuencias funcionales necesarias para la expresión de los fragmentos de ADN deseados.

En el contexto de la presente enseñanza, el término "ARN" se refiere a una molécula que comprende residuos de ribonucleótidos y, preferentemente, se compone totalmente o sustancialmente de residuos de ribonucleótidos. "Ribonucleótido" se refiere a un nucleótido con un grupo hidroxilo en la posición 2' de un grupo β-D-ribofuranosa. El término incluye ARN bicatenario, ARN monocatenario, ARN aislado tales como ARN parcialmente purificado, ARN esencialmente puro, ARN sintético, ARN producido de manera recombinante, así como también ARN modificado que difiere del ARN presente de manera natural por la adición, delección, sustitución y/o alteración de uno o más nucleótidos. Dichas alteraciones pueden incluir la adición de material no nucleotídico, tal como al(los) extremo(s) de un ARN o internamente, por ejemplo, a uno o más nucleótidos del ARN. Los nucleótidos en las moléculas de ARN pueden comprender también nucleótidos no estándar, tales como nucleótidos que no son de origen natural o nucleótidos o desoxinucleótidos sintetizados químicamente. Estos ARN alterados pueden referirse como análogos o análogos de ARN de origen natural.

De acuerdo con la presente enseñanza, el término "ARN" incluye y, preferentemente, se refiere a "ARNm" que significa "ARN mensajero" y se refiere a un "transcrito" que puede producirse mediante el uso de ADN como molde y codifica un péptido o proteína. El ARNm comprende típicamente una región no traducida 5' (UTR 5'), una región que codifica la proteína o péptido y una región no traducida 3' (UTR 3'). El ARNm tiene una vida media limitada en las células e in vitro. Preferentemente, el ARNm se produce por transcripción in vitro mediante el uso de un molde de ADN. En una modalidad de la enseñanza, el ARN se obtiene por transcripción in vitro o síntesis química. La metodología de la transcripción in vitro se conoce por la persona experta. Por ejemplo, existe una variedad de kits de transcripción in vitro disponibles de manera comercial.

Para aumentar la expresión y/o la estabilidad del ARN usado de acuerdo con la presente enseñanza, este puede modificarse, preferentemente, sin alterar la secuencia del péptido o la proteína expresados.

El término "modificación", en el contexto del ARN, como se usa de acuerdo con la presente enseñanza, incluye cualquier modificación del ARN que no se presenta naturalmente en dicho ARN. Dicho ARN modificado se abarca en la presente descripción por el término "ARN".

Por ejemplo, el ARN de acuerdo con la enseñanza puede tener ribonucleótidos modificados de origen natural o sintéticos para aumentar su estabilidad y/o disminuir su citotoxicidad. Por ejemplo, en una modalidad, en el ARN usado de acuerdo con la enseñanza se sustituye parcialmente o completamente, preferentemente, completamente, la 5-metilcitosina por citidina. Alternativa o adicionalmente, en una modalidad, en el ARN usado de acuerdo con la enseñanza se sustituye parcialmente o completamente, preferentemente, completamente, la pseudouridina por uridina.

En una modalidad, el término "modificación" se refiere a proporcionar un ARN con una caperuza 5' o un análogo de la caperuza 5'. El término "caperuza 5'" se refiere a una estructura de caperuza que se encuentra en el extremo 5' de una molécula de ARNm y consiste, generalmente, en un nucleótido de guanosina que se conecta al ARNm a través de un enlace trifosfato inusual 5' a 5'. En una modalidad, esta guanosina se metila en la posición 7. El término "caperuza 5' convencional" se refiere a una caperuza 5' de ARN de origen natural, preferentemente, a la caperuza 7-metilguanosa (m7G). En el contexto de la presente enseñanza, el término "caperuza 5'" incluye un análogo de la caperuza 5' que se asemeja a la estructura de la caperuza de ARN y se modifica para que posea la capacidad de estabilizar el ARN si se une a este, preferentemente, in vivo y/o en una célula.

Preferentemente, el ARN si se suministra a, es decir, se transfecta en, una célula, en particular una célula presente in vivo, expresa la proteína o péptido que codifica.

El término "transfección" se refiere a la introducción de ácidos nucleicos, en particular ARN, en una célula. Para los propósitos de la presente enseñanza, el término "transfección" incluye, además, la introducción de un ácido nucleico en una célula o la captación de un ácido nucleico por dicha célula, en donde la célula puede presentarse en un sujeto, por ejemplo, un paciente. Por lo tanto, de acuerdo con la presente enseñanza, una célula para la transfección de un ácido nucleico descrito en la presente descripción puede estar presente *in vitro* o *in vivo*, por ejemplo la célula puede formar parte de un órgano, un tejido y/o un organismo de un paciente. De acuerdo con la enseñanza, la transfección puede ser transiente o estable. Para algunas aplicaciones de la transfección, es suficiente si el material genético transfectado se expresa solo transientemente. Como el ácido nucleico que se introduce en el proceso de transfección no se integra usualmente en el genoma nuclear, el ácido nucleico extraño se diluirá a través de la mitosis o se degradará. Las células que permiten la amplificación episomal de ácido nucleicos reducen grandemente la tasa de dilución. Si se desea que el ácido nucleico transfectado permanezca realmente en el genoma de la célula y sus células hijas, debe ocurrir una transfección estable. El ARN puede transfectarse en las células para expresar transientemente su proteína codificada.

El término "estabilidad" del ARN se refiere a la "vida media" del ARN. La "Vida media" se refiere al período de tiempo que se necesita para eliminar la mitad de la actividad, cantidad, o número de moléculas. En el contexto de la presente enseñanza, la vida media de un ARN indica la estabilidad de dicho ARN. La vida media del ARN puede influenciar la "duración de la expresión" del ARN. Puede esperarse que el ARN que tiene una vida media larga se expresará por un período de tiempo prolongado.

65

En el contexto de la presente enseñanza, el término "transcripción" se refiere a un proceso, en donde el código genético en una secuencia de ADN se transcribe a ARN. Posteriormente, el ARN puede traducirse en proteína. De acuerdo con la presente enseñanza, el término "transcripción" comprende "*transcripción in vitro*", en donde el término "*transcripción in vitro*" se refiere a un proceso en donde el ARN, en particular el ARNm, se sintetiza *in vitro* en un sistema libre de células, preferentemente, mediante el uso de extractos celulares apropiados. Preferentemente, los vectores de clonación se aplican para la generación de transcritos. Estos vectores de clonación se designan generalmente como vectores de transcripción y son abarcados, de acuerdo con la presente enseñanza, por el término "vector".

El término "traducción", de acuerdo con la enseñanza, se refiere al proceso en los ribosomas de una célula mediante el cual una cadena de ARN mensajero dirige el ensamblaje de una secuencia de aminoácidos para producir un péptido o proteína.

El término "expresión" se usa, de acuerdo con la enseñanza, en su significado más general y comprende la producción de ARN y/o péptidos o proteínas, por ejemplo, por transcripción y/o traducción. Con respecto al ARN, el término "expresión" o "traducción" se refiere en particular a la producción de péptidos o proteínas. Comprende también la expresión parcial de ácidos nucleicos. Además, la expresión puede ser transitoria o estable. De acuerdo con la enseñanza, el término expresión incluye, además, una "expresión aberrante" o "expresión anormal".

De acuerdo con la enseñanza, "expresión aberrante" o "expresión anormal" significa que la expresión se altera, preferentemente, se aumenta, en comparación con una referencia, por ejemplo, un estado en un sujeto que no tiene una enfermedad asociada con la expresión aberrante o anormal de una cierta proteína, por ejemplo, un antígeno tumoral. Un aumento de la expresión se refiere a un aumento de al menos 10 %, en particular al menos 20 %, al menos 50 % o al menos 100 %, o más. En una modalidad, la expresión solo se encuentra en un tejido enfermo, mientras que la expresión en un tejido sano se reprime.

El término "expresado específicamente" significa que una proteína se expresa esencialmente solo en un tejido u órgano específico. Por ejemplo, un antígeno tumoral expresado específicamente en la mucosa gástrica significa que dicha proteína se expresa primariamente en la mucosa gástrica, y no se expresa en otros tejidos o no se expresa en un grado significativo en otros tipos de tejidos u órganos. Por lo tanto, una proteína que se expresa exclusivamente en las células de la mucosa gástrica y en un grado significativamente menor en cualquier otro tejido, tal como el testículo, se expresa específicamente en las células de la mucosa gástrica. En algunas modalidades, un antígeno tumoral también puede expresarse específicamente bajo condiciones normales en más de un tipo de tejido u órgano, tal como en 2 o 3 tipos de tejidos u órganos, pero preferentemente en no más de 3 tipos diferentes de tejidos u órganos. En este caso, el antígeno tumoral se expresa entonces específicamente en estos órganos. Por ejemplo, si un antígeno tumoral se expresa bajo condiciones normales, preferentemente, en un grado aproximadamente igual en pulmón y estómago, dicho antígeno tumoral se expresa específicamente en pulmón y estómago.

De acuerdo con la enseñanza, el término "ARN codificante" significa que el ARN, si se presenta en el ambiente apropiado, preferentemente, dentro de una célula, puede expresarse para producir una proteína o péptido que codifica.

Algunos aspectos de la enseñanza se basan en la transferencia adoptiva de células huésped que se transfectan *in vitro* con un ácido nucleico tal como ARN que codifica un anticuerpo descrito en la presente descripción y se transfieren a receptores tales como pacientes, preferentemente, después de la expansión *ex vivo* de bajas frecuencias precursoras a números de células clínicamente relevantes. Las células huésped usadas para el tratamiento de acuerdo con la enseñanza pueden ser autólogas, alogénicas o singénicas con respecto a un receptor tratado.

El término "autólogo" se usa para describir cualquier cosa que se deriva del mismo sujeto. Por ejemplo, "trasplante autólogo" se refiere a un trasplante de tejido u órganos derivados del mismo sujeto. Dichos procedimientos son ventajosos porque superan la barrera inmunológica que de cualquier otra manera resulta en el rechazo.

El término "alogénico" se usa para describir cualquier cosa que se deriva de diferentes individuos de la misma especie. Se dice que dos o más individuos son alogénicos entre sí cuando los genes en uno o más loci no son idénticos.

El término "singénico" se usa para describir cualquier cosa que se deriva de individuos o tejidos que tienen genotipos idénticos, es decir, gemelos o animales idénticos de la misma cepa endogámica, o sus tejidos.

El término "heterólogo" se usa para describir algo que consiste de múltiples elementos diferentes. Como ejemplo, la transferencia de la médula ósea de un individuo a un individuo diferente constituye un trasplante heterólogo. Un gen heterólogo es un gen derivado de una fuente distinta del sujeto.

De acuerdo con la invención, el término "péptido" comprende oligo- y polipéptidos y se refiere a las sustancias que comprenden dos o más, preferentemente, 3 o más, preferentemente, 4 o más, preferentemente, 6 o más, preferentemente, 8 o más, preferentemente, 9 o más, preferentemente, 10 o más, preferentemente, 13 o más, preferentemente, 16 o más, preferentemente, 21 o más y hasta, preferentemente, 8, 10, 20, 30, 40 o 50, en particular 100 aminoácidos unidos covalentemente por enlaces peptídicos. El término "proteína" se refiere a péptidos grandes, preferentemente, a péptidos

con más de 100 residuos de aminoácidos, pero en general los términos "péptidos" y "proteínas" son sinónimos y se usan indistintamente en la presente descripción.

5 La enseñanza dada en la presente descripción con respecto a secuencias de aminoácidos específicas, por ejemplo, aquellas que se muestran en el listado de secuencias, debe interpretarse como que también se relacionan con variantes de dichas secuencias específicas que resultan en secuencias que son funcionalmente equivalentes a dichas secuencias específicas, por ejemplo, secuencias de aminoácidos que muestran propiedades idénticas o similares a aquellas de las secuencias de aminoácidos específicas.

10 Una propiedad importante es conservar la unión de un anticuerpo a un objetivo o mantener las funciones efectoras de un anticuerpo. Preferentemente, una secuencia que es una variante con respecto a una secuencia específica, cuando reemplaza la secuencia específica en un anticuerpo conserva la unión de dicho anticuerpo a su objetivo y, preferentemente, las funciones de dicho anticuerpo como se describe en la presente descripción, por ejemplo, la lisis mediada por CDC o la lisis mediada por ADCC.

15 Los expertos en la técnica apreciarán que en particular las secuencias de las CDR, las regiones hipervariables y variables pueden modificarse sin perder la capacidad de un anticuerpo de unirse a su objetivo. Por ejemplo, las regiones CDR serán idénticas o altamente homólogas a las regiones de anticuerpos especificadas en la presente descripción. Por "altamente homóloga" se contempla que de 1 a 5, preferentemente, de 1 a 4, tal como 1 a 3 o 1 o 2 sustituciones pueden hacerse en las CDR. Además, las regiones hipervariables y variables pueden modificarse de manera que muestren homología sustancial con las regiones de anticuerpos específicamente descritos en la presente descripción.

20 El término "variante" de acuerdo con la enseñanza se refiere, en particular, a mutantes, variantes de empalme, conformaciones, isoformas, variantes alélicas, variantes de especies y homólogos de especies, en particular aquellos que se presentan de manera natural. Una variante alélica se refiere a una alteración en la secuencia normal de un gen, cuya relevancia frecuentemente no está clara. La secuenciación génica completa a menudo identifica numerosas variantes alélicas para un gen determinado. Un homólogo de especie es una secuencia de ácido nucleico o aminoácido con una especie de origen diferente de una secuencia determinada de un ácido nucleico o aminoácido. El término "variante" abarcará cualquiera de las variantes modificadas postraduccionalmente y variantes conformacionales.

25 Para los propósitos de la presente enseñanza, las "variantes" de una secuencia de aminoácidos comprenden variantes de inserción de aminoácidos, variantes de adición de aminoácidos, variantes de delección de aminoácidos y/o variantes de sustitución de aminoácidos. Las variantes de delección de aminoácidos que comprenden la delección en el extremo N-terminal y/o C-terminal de la proteína se denominan también variantes de truncamiento N-terminal y/o C-terminal.

30 Las variantes de inserción de aminoácidos comprenden inserciones de uno o dos o más aminoácidos en una secuencia de aminoácidos particular. En el caso de las variantes de secuencias de aminoácidos que tienen una inserción, se insertan uno o más residuos de aminoácidos en un sitio particular en una secuencia de aminoácidos, aunque es posible también una inserción aleatoria con el tamizaje apropiado del producto resultante.

35 Las variantes de adición de aminoácidos comprenden fusiones aminoterminales y/o carboxiterminales de uno o más aminoácidos, tales como 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 50, o más aminoácidos.

40 Las variantes de delección de aminoácidos se caracterizan por la eliminación de uno o más aminoácidos de la secuencia, tales como por la eliminación de 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 50, o más aminoácidos. Las delecciones pueden estar en cualquier posición de la proteína.

45 Las variantes de sustitución de aminoácidos se caracterizan por la eliminación de al menos un residuo en la secuencia y la inserción de otro residuo en su lugar. La preferencia está dada a las modificaciones que están en las posiciones de la secuencia de aminoácidos que no se conservan entre las proteínas o péptidos homólogos y/o al reemplazo de aminoácidos con otros que tienen propiedades similares. Preferentemente, los cambios de aminoácidos en las variantes de proteína son cambios conservadores de aminoácidos, es decir, sustituciones de aminoácidos cargados o no cargados de manera similar. Un cambio conservador de aminoácidos involucra la sustitución de uno de una familia de aminoácidos que se relacionan en sus cadenas laterales. Los aminoácidos de origen natural se dividen generalmente en cuatro familias: aminoácidos ácidos (aspartato, glutamato), básicos (lisina, arginina, histidina), no polares (alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano) y polares sin carga (glicina, asparagina, glutamina, cisteína, serina, treonina, tirosina). En ocasiones la fenilalanina, el triptófano y la tirosina se clasifican conjuntamente como aminoácidos aromáticos.

50 Preferentemente, el grado de similitud, preferentemente, de identidad entre una secuencia de aminoácidos determinada y una secuencia de aminoácidos que es una variante de la secuencia de aminoácidos determinada será de al menos aproximadamente 60 %, 65 %, 70 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 %. El grado de similitud o de identidad está dado, preferentemente, para una región del aminoácido que es al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 % o

aproximadamente 100 % de la longitud completa de la secuencia de aminoácidos de referencia. Por ejemplo, si la secuencia de aminoácidos de referencia consiste en 200 aminoácidos, el grado de similitud o de identidad se da, preferentemente, para al menos aproximadamente 20, al menos aproximadamente 40, al menos aproximadamente 60, al menos aproximadamente 80, al menos aproximadamente 100, al menos aproximadamente 120, al menos aproximadamente 140, al menos aproximadamente 160, al menos aproximadamente 180, o aproximadamente 200 aminoácidos, preferentemente, aminoácidos continuos. En modalidades preferidas, el grado de similitud o identidad está dado por la longitud completa de la secuencia de aminoácidos de referencia. El alineamiento para determinar la similitud de secuencia, preferentemente, la identidad de secuencia, puede realizarse con herramientas conocidas en la técnica, preferentemente, mediante el uso del mejor alineamiento de secuencia, por ejemplo, mediante el uso de Align, mediante el uso de configuraciones estándar, preferentemente, EMBOSS:needle, Matrix: Blosum62, Gap Open 10.0, Gap Extend 0.5.

"Similitud de secuencia" indica el porcentaje de aminoácidos que son idénticos o que representan sustituciones conservadoras de aminoácidos. "Identidad de secuencia" entre dos secuencias de aminoácidos indica el porcentaje de aminoácidos que son idénticos entre las secuencias.

El término "porcentaje de identidad" pretende indicar un porcentaje de residuos de aminoácidos que son idénticos entre las dos secuencias a comparar, se obtiene después del mejor alineamiento, este porcentaje es puramente estadístico y las diferencias entre las dos secuencias se distribuyen en forma aleatoria y en toda su longitud. Las comparaciones de secuencias entre dos secuencias de aminoácidos se llevan a cabo convencionalmente mediante la comparación de estas secuencias después de haberlas alineado de forma óptima, dicha comparación se lleva a cabo por segmento o por "ventana de comparación" con el fin de identificar y comparar las regiones locales con similitud de secuencia. El alineamiento óptimo de las secuencias para la comparación puede producirse, además de manualmente, por medio del algoritmo de homología local de Smith y Waterman, 1981, *Ads App. Math.* 2, 482, por medio del algoritmo de homología local de Needleman y Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48, 443, por medio del método de búsqueda de similitud de Pearson y Lipman, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 85, 2444, o por medio de programas de ordenador que usan estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA, BLAST P, BLAST N y TFASTA en Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wis.).

El porcentaje de identidad se calcula mediante la determinación del número de posiciones idénticas entre las dos secuencias que se comparan, se divide este número entre el número de posiciones comparadas, y se multiplica el resultado obtenido por 100 de forma que se obtiene el porcentaje de identidad entre estas dos secuencias.

El término "célula" o "célula huésped" se refiere, preferentemente, a una célula intacta, es decir, una célula con una membrana intacta que no libera sus componentes intracelulares normales tales como enzimas, organelos, o material genético. Una célula intacta, preferentemente, es una célula viable, es decir, una célula viva capaz de llevar a cabo sus funciones metabólicas normales. Preferentemente, dicho término se refiere, de acuerdo con la enseñanza, a cualquier célula que puede transfectarse con un ácido nucleico exógeno. Preferentemente, la célula cuando se transfecta con un ácido nucleico exógeno y se transfiere a un receptor puede expresar el ácido nucleico en el receptor. El término "célula" incluye células bacterianas; otras células útiles son células de levadura, células fúngicas o células de mamífero. Las células bacterianas adecuadas incluyen células de cepas bacterianas gramnegativas tales como cepas de *Escherichia coli*, *Proteus* y *Pseudomonas*, y cepas bacterianas gram positivas tales como cepas de *Bacillus*, *Streptomyces*, *Staphylococcus* y *Lactococcus*. Las células fúngicas adecuadas incluyen células de especies de *Trichoderma*, *Neurospora* y *Aspergillus*. Las células de levadura adecuadas incluyen células de especies de *Saccharomyces* (por ejemplo, *Saccharomyces cerevisiae*), *Schizosaccharomyces* (por ejemplo, *Schizo saccharomyces pombe*), *Pichia* (por ejemplo, *Pichia pastoris* y *Pichia methanolicd*) y *Hansenula*. Las células de mamífero adecuadas incluyen, por ejemplo, células CHO, células BHK, células HeLa, células COS, 293 HEK y similares. Sin embargo, también pueden usarse células de anfibios, células de insectos, células de plantas y cualquier otra célula usada en la técnica para la expresión de proteínas heterólogas. Se prefieren particularmente células de mamífero para la transferencia adoptiva, tales como células de humanos, ratones, hámsteres, cerdos, cabras y primates. Las células pueden derivarse de una gran cantidad de tipos de tejidos e incluyen células primarias y líneas celulares tales como células del sistema inmunitario, en particular células presentadoras de antígenos tales como células dendríticas y células T, células madre tales como células madre hematopoyéticas y células madre mesenquimales y otros tipos de células. Una célula presentadora de antígeno es una célula que muestra antígeno en el contexto de un complejo principal de histocompatibilidad en su superficie. Las células T pueden reconocer este complejo mediante el uso de su receptor de células T (TCR).

El término "animal transgénico" se refiere a un animal que tiene un genoma que comprende uno o más transgenes, preferentemente, transgenes de cadena pesada y/o ligera, o transcromosomas (ya sea integrados o no integrados en el ADN genómico natural del animal) y que es, preferentemente, capaz de expresar los transgenes. Por ejemplo, un ratón transgénico puede tener un transgén de cadena ligera humana y ya sea un transgén de cadena pesada humana o un transcromosoma de cadena pesada humana, de manera que el ratón produce anticuerpos humanos contra el antígeno tumoral cuando se inmuniza con un antígeno tumoral y/o células que expresan un antígeno tumoral. El transgén de la cadena pesada humana puede integrarse en el ADN cromosómico del ratón, como es el caso de los ratones transgénicos, por ejemplo, los ratones HuMab, tales como los ratones HCo7 o HCo12, o el transgén de la cadena pesada humana puede mantenerse extracromosómicamente, como el caso para ratones transcromosómicos (por ejemplo, KM) como se describe en el documento núm. WO 02/43478. Dichos ratones transgénicos y transcromosómicos pueden ser capaces de producir

múltiples isotipos de anticuerpos monoclonales humanos para un antígeno tumoral (por ejemplo, IgG, IgA y/o IgE) al experimentar recombinación V-D-J y cambio de isotipo.

5 Como se usa en la presente descripción "Reducir", "disminuir" o "inhibir" significan una disminución global o la capacidad para causar una disminución global, preferentemente de 5 % o mayor, 10 % o mayor, 20 % o mayor, con mayor preferencia de 50 % o mayor, y con la máxima preferencia de 75 % o mayor, en el nivel, por ejemplo en el nivel de expresión o en el nivel de proliferación de las células.

10 Los términos tales como "aumentar" o "potenciar", preferentemente, se refieren a un aumento o potenciación de aproximadamente al menos un 10 %, preferentemente al menos 20 %, preferentemente al menos 30 %, con mayor preferencia al menos 40 %, con mayor preferencia al menos 50 %, incluso más con mayor preferencia al menos 80 %, y con la máxima preferencia al menos 100 %, al menos 200 %, al menos 500 %, al menos 1000 %, al menos 10 000 % o incluso más.

15 Los anticuerpos descritos en la presente descripción pueden producirse mediante una variedad de técnicas, que incluyen la metodología convencional de anticuerpos monoclonales por ejemplo, la técnica estándar de hibridación de células somáticas de Kohler y Milstein, Nature 256: 495 (1975). Aunque se prefieren los procedimientos de hibridación de células somáticas, en principio, pueden emplearse otras técnicas para producir anticuerpos monoclonales por ejemplo, la transformación viral u oncogénica de los linfocitos B o técnicas de presentación en fagos mediante bibliotecas de genes de anticuerpos.

20 El sistema animal que prefiere para la preparación de hibridomas que secretan anticuerpos monoclonales es el sistema murino. La producción de hibridomas en el ratón es un procedimiento muy bien establecido. Los protocolos y técnicas de inmunización para el aislamiento de esplenocitos inmunizados para la fusión se conocen en la técnica. También se conocen las parejas de fusión (por ejemplo, las células de mieloma murino) y los procedimientos de fusión.

25 Otros sistemas de animales que se prefieren para la preparación de hibridomas que secretan anticuerpos monoclonales son el sistema de rata y el de conejo (por ejemplo se describen en Spieker-Polet y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 92:9348 (1995), ver también Rossi y otros, Am. J. Clin. Pathol. 124: 295 (2005)).

30 Aún en otra modalidad preferida, los anticuerpos monoclonales humanos pueden generarse mediante el uso de ratones transgénicos o transcromosómicos que portan partes del sistema inmunitario humano en lugar del sistema de ratón. Estos ratones transgénicos y transcromosómicos incluyen ratones conocidos como HuMAb y KM, respectivamente, y se denominan colectivamente en la presente descripción como "ratones transgénicos". La producción de anticuerpos humanos en dichos ratones transgénicos puede realizarse como se describe en detalle para CD20 en el documento WO2004 035607.

35 Otra estrategia más para generar anticuerpos monoclonales es aislar directamente los genes que codifican los anticuerpos de linfocitos que producen anticuerpos de especificidad definida, por ejemplo, ver Babcock y otros, 1996; A novel strategy for generating monoclonal antibodies from single, isolated lymphocytes producing antibodies of defined specificities. Para obtener detalles sobre la modificación genética de anticuerpos recombinantes, ver, además, Welschof y Kraus, Recombinant antibodies for cancer therapy ISBN-0-89603-918-8 y Benny K.C. Lo Antibody Engineering ISBN 1-58829-092-1.

40 Para generar los anticuerpos, los ratones pueden inmunizarse con portadores de péptidos conjugados derivados de la secuencia del antígeno, es decir, la secuencia contra la cual los anticuerpos deben dirigirse, una preparación enriquecida de antígeno expresado de manera recombinante o fragmentos de este y/o células que expresan el antígeno, como se describió. Alternativamente, los ratones pueden inmunizarse con ADN que codifica el antígeno o fragmentos de este. En caso de que las inmunizaciones que usan una preparación purificada o enriquecida del antígeno no resulten en anticuerpos, los ratones pueden también inmunizarse con células que expresan el antígeno, por ejemplo, una línea celular, para promover respuestas inmunitarias.

45 La respuesta inmunitaria puede monitorearse en el curso del protocolo de inmunización con muestras de plasma y suero que se obtienen por la vena de la cola o sangrados retroorbitales. Los ratones con suficientes títulos de inmunoglobulina pueden usarse para fusiones. Los ratones pueden reforzarse de manera intraperitoneal o intravenosa con el antígeno que expresan las células 3 días antes del sacrificio y la eliminación del bazo para aumentar la tasa de hibridomas que secretan anticuerpos específicos.

50 Para generar hibridomas que producen anticuerpos monoclonales, pueden aislarse los esplenocitos y las células de los ganglios linfáticos de ratones inmunizados y fusionarse a una línea celular inmortalizada apropiada, tal como una línea celular de mieloma de ratón. Los hibridomas resultantes pueden luego tamizarse para la producción de anticuerpos específicos del antígeno. Los pocillos individuales pueden luego tamizarse mediante ELISA para hibridomas que secretan anticuerpos. Por análisis de Inmunofluorescencia y FACS mediante el uso de las células que expresan el antígeno, pueden identificarse los anticuerpos con especificidad para el antígeno. Los hibridomas que secretan el anticuerpo pueden replaquearse, tamizarse de nuevo, y si todavía son positivos para los anticuerpos monoclonales pueden subclonarse por

dilución limitante. Los subclones estables pueden después cultivarse in vitro para generar anticuerpos en medio de cultivo tisular para la caracterización.

5 Los anticuerpos de la invención pueden producirse también en un transfectoma de células huésped mediante el uso, por ejemplo, de una combinación de técnicas de ADN recombinante y métodos de transfección de genes como se conoce bien en la técnica (Morrison, S. (1985) *Science* 229:1202).

10 Por ejemplo, en una modalidad, el o los genes de interés, por ejemplo, genes de anticuerpos, pueden ligarse en un vector de expresión tal como un plásmido de expresión eucariota tal como se usa por el sistema GS de expresión del gen descritos en los documentos núms. WO 87/04462, WO 89/01036 y EP 338 841 u otros sistemas de expresión bien conocidos en la técnica. El plásmido purificado con los genes de anticuerpos clonados puede introducirse en células huésped eucariotas, tales como las células CHO, células NS/0, células HEK293T o células HEK293 o alternativamente otras células eucariotas como células derivadas de plantas, células fúngicas o de levadura. El método que se usa para introducir estos genes puede estar entre los métodos que se describen en la técnica, tales como electroporación, lipofectina, lipofectamina u otros. Después de la introducción de estos genes de anticuerpos en las células huésped, las células que expresan el anticuerpo pueden identificarse y seleccionarse. Estas células representan los transfectomas que luego pueden amplificarse para su nivel de expresión y aumentar su escala de producción de anticuerpos. Los anticuerpos recombinantes pueden aislarse y purificarse a partir de estos sobrenadantes de cultivo y/o células.

20 Alternativamente, los genes de anticuerpos clonados pueden expresarse en otros sistemas de expresión, que incluyen las células procariontas, tales como microorganismos, por ejemplo, *E. coli*. Además, los anticuerpos pueden producirse en animales transgénicos no humanos, tales como en la leche de ovejas y conejos o en huevos de gallinas, o en plantas transgénicas; ver por ejemplo Verma, R., y otros (1998) *J. Immunol. Meth.* 216: 165-181; Pollock, y otros (1999) *J. Immunol. Meth.* 231: 147-157; y Fischer, R., y otros (1999) *Biol. Chem.* 380: 825-839.

25 Quimerización

Los anticuerpos murinos son altamente inmunogénicos en el hombre cuando se aplican repetidamente lo que conduce a la reducción del efecto terapéutico. La inmunogenicidad principal está mediada por las regiones constantes de la cadena pesada. La inmunogenicidad de los anticuerpos murinos en el hombre puede reducirse o evitarse completamente si los respectivos anticuerpos se quimerizan o humanizan. Los anticuerpos quiméricos son anticuerpos, cuyas diferentes porciones se derivan de diferentes especies de animales, tales como aquellos que tienen una región variable derivada de un anticuerpo murino y una región constante de inmunoglobulina humana. La quimerización de anticuerpos se logra por la unión de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo murino con la región constante de las cadenas pesada y ligera humana (por ejemplo como se describió por Kraus y otros, en *Methods in Molecular Biology series, Recombinant antibodies for cancer therapy* ISBN-0-89603-918-8). En una modalidad que se prefiere los anticuerpos quiméricos se generan mediante la unión de la región constante de la cadena ligera kappa humana a la región variable de la cadena ligera murina. En una modalidad que también se prefiere, los anticuerpos quiméricos pueden generarse mediante la unión de la región constante de la cadena ligera lambda humana a la región variable de la cadena ligera murina. Las regiones constantes de la cadena pesada que se prefieren para la generación de los anticuerpos quiméricos son IgG1, IgG3 e IgG4. Otras regiones constantes de la cadena pesada que se prefieren para la generación de los anticuerpos quiméricos son IgG2, IgA, IgD e IgM.

45 Humanización

Los anticuerpos interactúan con los antígenos objetivos predominantemente a través de los residuos de aminoácidos que se localizan en las seis regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de las cadenas pesada y ligera. Por esta razón, las secuencias de aminoácidos dentro de las CDR son más diversas entre los anticuerpos individuales que las secuencias fuera de las CDR. Debido a que las secuencias de CDR son responsables de la mayoría de las interacciones anticuerpo-antígeno, es posible expresar anticuerpos recombinantes que mimeticen las propiedades de los anticuerpos específicos presentes de manera natural mediante la construcción de vectores de expresión que incluyen secuencias CDR del anticuerpo específico presente de manera natural injertado en las secuencias marco de un anticuerpo diferente con propiedades diferentes (ver, por ejemplo, Riechmann, L. y otros. (1998) *Nature* 332:323-327; Jones, P. y otros, (1986) *Nature* 321:522-525; Queen, C. y otros, (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 86: 10029-10033). Tales secuencias marco pueden obtenerse a partir de bases de datos públicas de ADN que incluyen secuencias de genes de anticuerpos de la línea germinal. Estas secuencias de la línea germinal diferirán de las secuencias génicas del anticuerpo maduro porque no incluirán los genes variables completamente ensamblados, que se forman por la unión V (D) J durante la maduración de la célula B. Las secuencias de genes de la línea germinal también diferirán de las secuencias de un anticuerpo de repertorio secundario de alta afinidad a nivel individual uniformemente a través de la región variable.

60 La capacidad de los anticuerpos para unirse a un antígeno puede determinarse mediante el uso de ensayos de unión estándar (por ejemplo, ELISA, transferencia Western, Inmunofluorescencia y análisis de citometría de flujo).

65 Para purificar los anticuerpos, pueden cultivarse hibridomas seleccionados en frascos giratorios de dos litros para la purificación del anticuerpo monoclonal. Alternativamente, los anticuerpos pueden producirse en biorreactores basados en diálisis. Los sobrenadantes pueden filtrarse y, si es necesario, concentrarse antes de la cromatografía de afinidad con

proteína G-sefarosa o proteína A-sefarosa. Las IgG eluidas pueden verificarse mediante la electroforesis en gel y la cromatografía líquida de alta resolución para asegurar la pureza. La solución tampón puede intercambiarse con PBS, y la concentración puede determinarse mediante OD280 mediante el uso de un coeficiente de extinción de 1.43. Los anticuerpos monoclonales pueden dividirse en alícuotas y almacenarse a -80 °C.

5

Para determinar si los anticuerpos monoclonales seleccionados se unen a epítomos únicos, puede usarse mutagénesis dirigida a sitio o dirigida a sitios múltiples.

10

Para determinar el isotipo de los anticuerpos, pueden realizarse ELISA de isotipo con varios kits comerciales (por ejemplo, Zymed, Roche Diagnostics). Los pocillos de las placas de microtitulación pueden recubrirse con Ig anti-ratón. Después del bloqueo, las placas se hacen reaccionar con anticuerpos monoclonales o controles de isotipo purificados, a temperatura ambiente durante dos horas. Los pocillos pueden hacerse reaccionar con IgG1, IgG2a, IgG2b o IgG3, IgA de ratón o sondas conjugadas con peroxidasa específicas de IgM de ratón. Después del lavado, las placas pueden revelarse con sustrato ABTS (1 mg/ml) y analizarse a una OD de 405-650. Alternativamente, puede usarse el kit de isotipado de anticuerpos monoclonales de ratón IsoStrip (Roche, No. Cat. 1493027) según lo descrito por el fabricante.

15

20

Con el fin de demostrar la presencia de anticuerpos en sueros de ratones inmunizados o la unión de anticuerpos monoclonales a células vivas que expresan antígeno, puede usarse citometría de flujo. Las líneas celulares que expresan el antígeno natural o después de la transfección y los controles negativos que carecen de la expresión del antígeno (cultivadas en condiciones de crecimiento estándar) pueden mezclarse con diversas concentraciones de anticuerpos monoclonales en sobrenadantes de hibridoma o en PBS que contiene un 1 % de FBS, y pueden incubarse a 4 °C durante 30 minutos. Después del lavado, el anticuerpo anti IgG marcado con APC o Alexa647 puede unirse al anticuerpo monoclonal unido a antígeno en las mismas condiciones que la tinción del anticuerpo primario. Las muestras pueden analizarse mediante citometría de flujo con un instrumento FACS mediante el uso de las propiedades de dispersión lateral de la luz para atravesar las células vivas únicas. Con el fin de distinguir los anticuerpos monoclonales específicos de antígeno de los ligandos no específicos en una única medición, puede emplearse el método de cotransfección. Las células transfectadas transitoriamente con plásmidos que codifican el antígeno y un marcador fluorescente pueden teñirse como se describió anteriormente. Las células transfectadas pueden detectarse en un canal de fluorescencia diferente al de las células teñidas con anticuerpos. Como la mayoría de las células transfectadas expresan ambos transgenes, los anticuerpos monoclonales antígeno específicos se unen preferentemente a las células que expresan marcadores de fluorescencia, mientras que los anticuerpos no específicos se unen en una proporción comparable a las células no transfectadas. Puede usarse un ensayo alternativo con microscopía de fluorescencia además de o en lugar del ensayo de citometría de flujo. Las células pueden teñirse exactamente como se describió anteriormente y se examinaron mediante microscopía de fluorescencia.

25

30

35

Con el fin de demostrar la presencia de anticuerpos en los sueros de ratones inmunizados o la unión de anticuerpos monoclonales a células vivas que expresan antígeno, puede usarse el análisis de microscopía de inmunofluorescencia. Por ejemplo, las líneas celulares que expresan el antígeno de forma espontánea o después de la transfección y los controles negativos que carecen de la expresión del antígeno se cultivan en portaobjetos de cámara en condiciones de crecimiento estándar en medio DMEM/F12, complementado con suero fetal de ternera (FCS) al 10 %, L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml y estreptomina 100 µg/ml. Las células pueden luego fijarse con metanol o paraformaldehído o dejarlas sin tratar. Las células pueden hacerse reaccionar con anticuerpos monoclonales contra el antígeno durante 30 min. a 25 °C. Después del lavado, las células pueden reaccionar con un anticuerpo secundario IgG anti-ratón marcado con Alexa555 (Molecular Probes) en las mismas condiciones. Las células se pueden examinar por microscopía de fluorescencia.

40

45

50

Pueden prepararse extractos de células que expresan antígeno y controles negativos apropiados y someterlos a electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato de sodio (SDS). Después de la electroforesis, los antígenos separados se transferirán a las membranas de nitrocelulosa, se bloquearán y se analizarán con sondas con los anticuerpos monoclonales que se analizarán. La unión de IgG puede detectarse mediante el uso de peroxidasa anti-IgG de ratón y revelarse con sustrato ECL.

55

60

Los anticuerpos pueden probarse, además, para la reactividad con el antígeno mediante Inmunohistoquímica de una manera bien conocida por la persona experta, por ejemplo, por medio del uso de criosecciones fijadas con paraformaldehído o acetona o secciones de tejido embebidas en parafina fijadas con paraformaldehído de tejido no canceroso o muestras de tejido canceroso obtenidos de pacientes durante procedimientos quirúrgicos rutinarios o de ratones portadores de tumores xenoinjertados inoculados con líneas celulares que expresan el antígeno espontáneamente o después de la transfección. Para la inmunotinción, los anticuerpos reactivos al antígeno pueden incubarse seguidos por anticuerpos conjugados de cabra anti-ratón o conjugados de cabra anti-conejo con peroxidasa de rábano (DAKO) de acuerdo con las instrucciones del vendedor.

65

Puede evaluarse la capacidad de los anticuerpos para mediar la fagocitosis y la destrucción de células que expresan un antígeno tumoral. La prueba de la actividad de anticuerpos monoclonales in vitro proporcionará un tamizaje inicial antes de probar modelos in vivo.

Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)

En resumen, las células polimorfonucleares (PMN), las células NK, los monocitos, las células mononucleares u otras células efectoras de donantes sanos pueden purificarse mediante centrifugación de densidad Ficoll Hypaque, seguido de lisis de eritrocitos contaminantes. Las células efectoras lavadas pueden suspenderse en RPMI suplementado con suero fetal de ternera inactivado por calor al 10 % o, alternativamente, con suero humano inactivado por calor al 5 % y mezclado con células objetivo marcadas con ^{51}Cr que expresan un antígeno tumoral, a diversas relaciones de células efectoras con respecto a células objetivo. Alternativamente, las células objetivo pueden marcarse con un ligando potenciador de fluorescencia (BATDA). Un fluorómetro puede medir un quelato altamente fluorescente de Europio con el ligando potenciador que se libera de las células muertas. Otra técnica alternativa puede usar la transfección de células objetivo con luciferasa. El amarillo lucifer añadido puede oxidarse a continuación por solamente las células viables. Las IgG contra antígeno tumoral purificadas pueden añadirse a continuación a diversas concentraciones. La IgG humana irrelevante puede usarse como control negativo. Los ensayos pueden llevarse a cabo durante 4 a 20 horas a 37 °C, en dependencia del tipo de célula efectora usada. Las muestras pueden analizarse para determinar la citólisis mediante la medición de la liberación de ^{51}Cr o la presencia del quelato EuTDA en el sobrenadante de cultivo. Alternativamente, la luminiscencia resultante de la oxidación del amarillo lucifer puede ser una medida de células viables.

Los anticuerpos monoclonales contra antígeno tumoral pueden probarse, además, en diversas combinaciones para determinar si la citólisis se potencia con múltiples anticuerpos monoclonales.

Citotoxicidad dependiente del complemento (CDC)

Los anticuerpos monoclonales contra antígeno tumoral pueden probarse para determinar su capacidad para mediar la CDC mediante el uso de una variedad de técnicas conocidas. Por ejemplo, el suero para el complemento puede obtenerse de la sangre de una manera conocida por el experto. Para determinar la actividad CDC de los AcM, pueden usarse diferentes métodos. La liberación de ^{51}Cr puede medirse, por ejemplo, o la permeabilidad de membrana elevada puede evaluarse mediante el uso de un ensayo de exclusión de yoduro de propidio (PI). Brevemente, las células objetivo pueden lavarse y $5 \times 10^5/\text{ml}$ pueden incubarse con diversas concentraciones de AcM durante 10-30 min. a temperatura ambiente o a 37 °C. Después puede añadirse suero o plasma a una concentración final de 20 % (v/v) y las células se incuban a 37 °C durante 20-30 min. Todas las células de cada muestra pueden añadirse a la solución de PI en un tubo FACS. La mezcla puede analizarse inmediatamente mediante análisis de citometría de flujo por medio del uso de FACSArray.

En un ensayo alternativo, la inducción de CDC puede determinarse en células adherentes. En una modalidad de este ensayo, las células se siembran 24 h antes del ensayo con una densidad de $3 \times 10^4/\text{pocillo}$ en placas de microtitulación de fondo plano de cultivo de tejidos. Al día siguiente, se retira el medio de crecimiento y las células se incuban por triplicado con anticuerpos. Las células de control se incuban con medio de crecimiento o medio de crecimiento que contiene saponina al 0,2 % para la determinación de la lisis de fondo y la lisis máxima, respectivamente. Después de incubación durante 20 min. a temperatura ambiente, se extrae el sobrenadante y se añade a las células plasma o suero humano al 20 % (v/v) en DMEM (precalentado a 37 °C) y se incuba durante otros 20 min. a 37 °C. Todas las células de cada muestra se añaden a una solución de yoduro de propidio (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Después, los sobrenadantes se reemplazan por PBS que contiene 2,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de bromuro de etidio y la emisión de fluorescencia tras la excitación a 520 nm se mide a 600 nm por medio del uso de un Tecan Safire. El porcentaje de lisis específica se calcula como sigue: % de lisis específica = (fluorescencia de la muestra-fluorescencia de fondo)/(fluorescencia de lisis máxima-fluorescencia de fondo) x 100.

Inducción de apoptosis e inhibición de la proliferación celular por anticuerpos monoclonales.

Para probar la capacidad de iniciar la apoptosis, los anticuerpos contra antígenos tumorales monoclonales pueden, por ejemplo, incubarse con células tumorales positivas para el antígeno tumoral o células tumorales transfectadas con antígeno tumoral a 37 °C durante aproximadamente 20 horas. Las células pueden cosecharse, lavarse en tampón de unión a Anexina-V (BD biosciences) e incubarse con Anexina V conjugada con FITC o APC (BD biosciences) durante 15 min. en la oscuridad. Todas las células de cada muestra pueden añadirse a la solución de PI (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en PBS) en un tubo FACS y evaluarse inmediatamente por citometría de flujo (como se indicó anteriormente). Alternativamente, una inhibición general de la proliferación celular por anticuerpos monoclonales puede detectarse con kits disponibles comercialmente. El kit de proliferación celular DELFIA (Perkin-Elmer, No. Cat. AD0200) es un inmunoensayo no isotópico basado en la medición de la incorporación de 5-bromo-2'-deoxiuridina (BrdU) durante la síntesis de ADN de células en proliferación en microplacas. La BrdU incorporada se detecta mediante el uso de un anticuerpo monoclonal marcado con europio. Para permitir la detección de anticuerpos, las células se fijan y el ADN se desnaturaliza mediante el uso de solución Fix. El anticuerpo no unido se elimina por lavado y se agrega el inductor DELFIA para disociar los iones de europio del anticuerpo marcado en la solución, donde forman quelatos altamente fluorescentes con componentes del inductor DELFIA. La fluorescencia que se mide - mediante el uso de fluorometría resuelta en el tiempo en la detección -, es proporcional a la síntesis de ADN en la célula de cada pocillo.

Estudios preclínicos

Los anticuerpos descritos en la presente descripción pueden analizarse, además, en un modelo *en vivo* (por ejemplo, en ratones inmunodeficientes que portan tumores xenoinjertados inoculados con líneas celulares que expresan un antígeno tumoral para determinar su eficacia en el control del crecimiento de las células tumorales que expresan antígeno tumoral).

Estudios in vivo después de xenoinjertar células tumorales que expresan antígenos tumorales en ratones inmunocomprometidos u otros animales pueden realizarse mediante el uso de anticuerpos descritos en la presente descripción. Los anticuerpos pueden administrarse a ratones libres de tumor seguido de la inyección de células tumorales para medir los efectos de los anticuerpos para prevenir la formación de tumores o síntomas relacionados con el tumor. Los anticuerpos pueden administrarse a ratones con tumor para determinar la eficacia terapéutica de los anticuerpos respectivos para reducir el crecimiento tumoral, la metástasis o los síntomas relacionados con el tumor. La aplicación de anticuerpos puede combinarse con la aplicación de otras sustancias como fármacos citostáticos, inhibidores del factor de crecimiento, bloqueadores del ciclo celular, inhibidores de la angiogénesis u otros anticuerpos para determinar la eficacia sinérgica y la posible toxicidad de las combinaciones. Para analizar los efectos secundarios tóxicos mediados por anticuerpos, los animales pueden inocularse con anticuerpos o reactivos de control e investigarse a fondo en busca de síntomas relacionados posiblemente con la terapia anticuerpo contra antígeno tumoral. Los posibles efectos secundarios de la aplicación in vivo de anticuerpos contra antígenos tumorales incluyen particularmente toxicidad en tejidos que expresan antígeno tumoral. Los anticuerpos que reconocen un antígeno tumoral en humanos y en otras especies, por ejemplo, ratones, son particularmente útiles para predecir posibles efectos secundarios mediados por la aplicación de anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales en humanos.

El mapeo de epítomos reconocidos por anticuerpos puede realizarse como se describe en detalle en "Epitope Mapping Protocols (Methods in Molecular Biology) por Glenn E. Morris ISBN-089603-375-9 y en "Epitope Mapping: A Practical Approach" Practical Approach Series, 248 por Olwyn M. R. Westwood, Frank C. Hay.

Los compuestos y agentes descritos en la presente descripción pueden administrarse en forma de cualquier composición farmacéutica adecuada.

Las composiciones farmacéuticas son, preferentemente, estériles y contienen una cantidad eficaz de los agentes descritos en la presente descripción y opcionalmente de agentes adicionales como se analiza en la presente descripción para generar la reacción deseada o el efecto deseado.

Las composiciones farmacéuticas se proporcionan usualmente en una forma de dosificación uniforme y pueden prepararse en una forma conocida per se. Una composición farmacéutica puede estar por ejemplo en la forma de una solución o una suspensión.

Una composición farmacéutica puede comprender sales, sustancias tamponantes, conservantes, portadores, diluyentes y/o excipientes todos los cuales son preferentemente aceptables farmacéuticamente. El término "aceptable farmacéuticamente" se refiere a la no toxicidad de un material que no interactúa con la acción del componente activo de la composición farmacéutica.

Las sales que no son aceptables farmacéuticamente pueden usarse para preparar sales aceptables farmacéuticamente y se incluyen en la enseñanza. Las sales aceptables farmacéuticamente de este tipo comprenden en una manera no limitante, aquellas preparadas a partir de los ácidos siguientes: ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, cítrico, fórmico, malónico, succínico y similares. Las sales aceptables farmacéuticamente pueden prepararse también como sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de sodio, sales de potasio o sales de calcio.

Las sustancias tampón adecuadas para su uso en una composición farmacéutica incluyen ácido acético en una sal, ácido cítrico en una sal, ácido bórico en una sal y ácido fosfórico en una sal.

Los conservantes adecuados para su uso en una composición farmacéutica incluyen cloruro de benzalconio, clorobutanol, parabeno y timerosal.

Una formulación inyectable puede comprender un excipiente aceptable farmacéuticamente tal como Lactato de Ringer.

El término "portador" se refiere a un componente orgánico o inorgánico, de una naturaleza natural o sintética, en el que el componente activo se combina con el fin de facilitar, potenciar o habilitar la aplicación. De acuerdo con la enseñanza, el término "portador" incluye, además, uno o más agentes de relleno sólidos o líquidos, diluyentes o sustancias de encapsulación, que son adecuadas para la administración a un paciente.

Las sustancias portadoras posibles para la administración parenteral son por ejemplo agua estéril, Ringer, lactato de Ringer, solución de cloruro de sodio estéril, polialquilenglicoles, naftalenos hidrogenados y, en particular, polímeros biocompatibles de lactida, copolímeros de lactida/glicolida o copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno.

El término "excipiente", cuando se usa en la presente descripción, pretende indicar todas las sustancias que pueden presentarse en una composición farmacéutica y que no son ingredientes activos tales como, por ejemplo, portadores, aglutinantes, lubricantes, espesantes, agentes activos de superficie, conservantes, emulsionantes, tampones, agentes saborizantes, o colorantes.

65

Los agentes y composiciones descritas en la presente descripción pueden administrarse por cualquier vía convencional, tal como por administración parenteral que incluye por inyección o infusión. La administración es preferentemente parenteral, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, subcutánea, intradérmica o intramuscular.

5 Las composiciones adecuadas para la administración parenteral comprenden usualmente una preparación acuosa o no acuosa estéril del componente activo, que es, preferentemente, isotónica para la sangre del receptor. Ejemplos de portadores y disolventes compatibles son la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. Adicionalmente, se usan aceites fijados, usualmente estériles, como solución o medio de suspensión.

10 Los agentes y composiciones descritas en la presente descripción se administran en cantidades eficaces. Una "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad que logra una reacción deseada o un efecto deseado solo o junto con dosis adicionales. En el caso del tratamiento de una enfermedad particular o de una afección particular, la reacción deseada se relaciona, preferentemente, con la inhibición del curso de la enfermedad. Esto comprende ralentizar el progreso de la enfermedad y, en particular, interrumpir o revertir el progreso de la enfermedad. La reacción deseada en un tratamiento de una enfermedad o de una afección puede ser también un retraso en la aparición o una prevención de la aparición de dicha enfermedad o de dicha afección. En particular, el término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de una terapia que es suficiente para resultar en la prevención del desarrollo, recurrencia o aparición de cáncer y uno o más síntomas de este, reducir la gravedad, la duración del cáncer, mejorar uno o más síntomas de cáncer, prevenir el avance del cáncer, provocar regresión del cáncer y/o prevenir la metástasis de cáncer. En una modalidad de la enseñanza, la cantidad de una terapia es eficaz para lograr una estabilización, reducción o eliminación de la población de células madre cancerosas y/o erradicación, eliminación o control de cáncer primario, cáncer metastásico y/o cáncer recurrente.

25 Una cantidad eficaz de un agente o composición descrito en la presente descripción dependerá de la afección a tratar, la gravedad de la enfermedad, los parámetros individuales del paciente, que incluyen la edad, la condición fisiológica, la talla y el peso, la duración del tratamiento, el tipo de una terapia de acompañamiento (si se presenta), la vía específica de administración y factores similares. En consecuencia, las dosis administradas de los agentes descritos en la presente descripción pueden depender de varios de dichos parámetros. En el caso que una reacción en un paciente sea insuficiente con una dosis inicial pueden usarse dosis más altas (o dosis eficazmente mayores alcanzadas por una vía de administración diferente, más localizada).

30 Los agentes y composiciones proporcionados en la presente descripción pueden usarse solos o en combinación con regímenes terapéuticos convencionales tales como cirugía, irradiación, quimioterapia y/o trasplante de médula ósea (autólogo, singénico, alogénico o no relacionado).

35 El tratamiento del cáncer representa un campo donde las estrategias de combinación son especialmente convenientes, ya que con frecuencia la acción combinada de dos, tres, cuatro o incluso más fármacos/terapias contra el cáncer genera efectos sinérgicos que son considerablemente más fuertes que el impacto de un enfoque monoterapéutico. Por lo tanto, en otra modalidad de la presente enseñanza, un tratamiento contra el cáncer puede combinarse eficazmente con diversos otros fármacos. Entre ellos se encuentran, por ejemplo, combinaciones con terapias antitumorales convencionales, estrategias de múltiples epítomos, inmunoterapia adicional y enfoques de tratamiento dirigidos a la angiogénesis o la apoptosis (para revisión, ver, por ejemplo, Andersen y otros, 2008: Cancer treatment: the combination of vaccination with other therapies. Cancer Immunology Immunotherapy, 57(11): 1735-1743). La administración secuencial de diferentes agentes puede inhibir el crecimiento de células cancerosas en diferentes puntos de control, mientras que otros agentes pueden, por ejemplo, inhibir la neoangiogénesis, la supervivencia de células malignas o metástasis, lo que convierte potencialmente el cáncer en una enfermedad crónica.

La presente enseñanza se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que no deben interpretarse como limitantes del alcance de la enseñanza.

50 EJEMPLOS

Ejemplo 1: Análisis descriptivo de polimorfismos inmunitarios genéticos

55 El patrón individual de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el genoma del paciente podría ser predictivo de la tasa de respuesta del anticuerpo terapéutico IMAB362. Para investigar dichos patrones de SNP, todos los pacientes se genotiparon para una serie de SNP con un papel conocido o presunto en la respuesta inmunitaria y la susceptibilidad al cáncer gástrico.

En detalle, se abordaron las siguientes preguntas:

- 60 a. Los genotipos de SNP de cada paciente con respecto a los polimorfismos estudiados.
- b. La frecuencia de los genotipos de SNP en la población de pacientes.
- 65 c. Identificación de pacientes con polimorfismos que pueden interferir directamente con el modo de acción de IMAB362 (receptor de Fc y polimorfismos del sistema del complemento).

d. La acumulación de genotipos de SNP por paciente descritos como factores de riesgo para la susceptibilidad al cáncer gástrico, la progresión del cáncer o el tratamiento del cáncer.

e. Correlación de genotipos de SNP con el resultado clínico.

f. Correlación de genotipos de SNP con la supervivencia libre de progresión (PFS).

Todos los pacientes de las cohortes 1, 2 y 3 se analizaron en busca de polimorfismos genéticos. Se recolectaron muestras de sangre de pacientes el día 1 (V2a, preinfusión).

Se recolectaron muestras de sangre completa (9 ml, EDTA-Monovette) de todos los pacientes. La sangre con EDTA se almacenó en alícuotas de 1 ml inmediatamente después de la recolección de muestras en el centro de estudio a -20 °C. Las muestras de sangre con EDTA se enviaron en hielo seco (-70 °C) y se almacenaron a -20 °C. A su llegada, las muestras de sangre se almacenaron inmediatamente a -20 °C hasta el aislamiento del ADN.

Los SNP de interés se seleccionaron mediante una investigación bibliográfica centrada en los SNP que se conoce que afectan el funcionamiento del sistema inmunitario y especialmente los SNP que se han descrito que afectan el modo de acción de los anticuerpos terapéuticos como los receptores de Fc y los polimorfismos del sistema del complemento. Los SNP que se han descrito afectan la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico, la susceptibilidad al cáncer (gástrico) o la progresión del cáncer gástrico también se seleccionaron y estudiaron.

Los polimorfismos genéticos se analizaron mediante ensayos de genotipado de SNP TaqMan™ (46 estándar, 5 personalizados; Life Technologies) sobre la plataforma de análisis de PCR en tiempo real Fluidigm Biomark™. El aislamiento del ADN se realizó de acuerdo con protocolos estándar para el aislamiento del ADN genómico a partir de sangre completa. La plataforma de análisis de PCR en tiempo real Fluidigm Biomark™ permite genotipar hasta 96 muestras de pacientes con 96 SNP en una medición, ya que las muestras de pacientes y los cebadores de SNP específicos se aplican a un chip de laboratorio con 96 canales para muestras de ADN de pacientes y 96 canales ortogonales para los ensayos de SNP. El ADN genómico del paciente se preamplifica por amplificación específica de objetivo (STA). El ADN preamplificado se somete a análisis de PCR en tiempo real TaqMan™ en condiciones estándar en la plataforma de análisis de PCR en tiempo real Fluidigm Biomark™. La determinación alélica de los SNP se realizó para cada paciente y cada ensayo mediante el uso del programa informático patentado Fluidigm y el programa informático de análisis estadístico "R". Se confirmó un subconjunto de SNP mediante la secuenciación clásica de Sanger, ya que los resultados de Fluidigm eran ambiguos.

Se determinaron polimorfismos genéticos de 51 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) para 53 pacientes. La muestra de sangre de 1 paciente no permitió la extracción de ADN en cantidades suficientes para analizar los SNP. Se determinaron 6 genotipos de SNP para un subconjunto de 20 pacientes solamente. El genotipo para MDM2 SNP rs2279744 no se determinó en 9 pacientes debido a problemas técnicos. El resultado del genotipado PTGS2 rs20417 para 1 paciente fue ambiguo y no se investigó más a fondo.

La determinación de la matriz de genotipos de SNP para los pacientes probados permite realizar pruebas estadísticas de la población de pacientes en busca de cambios de frecuencia de genotipos en comparación con la frecuencia de genotipos en poblaciones de control caucásicas. Las frecuencias de genotipo de SNP en poblaciones de control caucásicas se basan en datos recogidos por proyectos internacionales de genotipado de SNP (HapMap-CEU, PGA-EUROPEAN-PANEL, CAUC1, pilot_1_CEU_low_coverage_panel, CEU_GENO_PANEL, PDR-90) depositados en la base de datos pública dbSNP (National Center for Biotechnology Information, Bethesda (MD, EE.UU.)). El número de pacientes por genotipo de un SNP determinado se comparó con el número de pacientes por genotipo en poblaciones de control caucásicas. El número de pacientes por genotipo para las poblaciones de control se calculó mediante la multiplicación de la frecuencia relativa de genotipo de SNP proporcionada en la población con el número informado de muestras estudiadas. Esto permitió una prueba de Chi cuadrado directa para identificar diferencias estadísticamente significativas entre la población de pacientes y la población de control correspondiente.

La prueba de Chi cuadrado se realizó para 48 de los 51 SNP estudiados. Aún no se han depositado datos para las frecuencias de genotipo SNP en bases de datos públicas para SNP C1QA (rs1044378), FCGR2C (Q57X (C->T)) y MDM2 (rs2279744). Los SNP con un cambio estadísticamente significativo en la frecuencia del genotipo entre la población de pacientes y de control (5 de 48 SNP, $p < 0,05$) se muestran en la Figura 1.

Se ha demostrado que 4 de estos 5 SNP desempeñan un papel en la susceptibilidad al cáncer/cáncer gástrico. Los 4 SNP de susceptibilidad al cáncer/cáncer gástrico muestran de hecho una sobrerrepresentación del genotipo asociado al cáncer respectivo en la población de pacientes, como se esperaba para los pacientes con cáncer gástrico (Tabla 1).

Hasta el momento, 1 de estos 5 SNP no ha demostrado hasta ahora ser un factor de riesgo/susceptibilidad en cáncer o cáncer gástrico, rs12146727 (C1S). Hasta ahora, este SNP solo se ha descrito una vez como un presunto factor de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Tabla 1: SNP asociados a la susceptibilidad al cáncer gástrico con diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia del genotipo entre la población de pacientes y la de control.

Gen	Número de SNP	Genotipo sobrerrepresentado	Genotipo de riesgo de susceptibilidad al cáncer (gástrico) principal
CDH1	rs16260	AA	AA
IL2	rs2069762	GG	GG
PLCE1	rs2274223	GG	GG
CTLA4	rs231775	GG	GG

5

10

15

20

25

30

49 de los 51 SNP estudiados en la población de pacientes muestran un patrón de alelo variable en la población de pacientes estudiada. Esto permite probar los cambios de frecuencia de los alelos SNP entre las subpoblaciones de pacientes, lo que idealmente podría ayudar en la identificación de una supuesta población de respondedores. Solo 2 SNP, C1QA (rs1044378) y FCGR2C (AHN1ME8) muestran un genotipo de SNP no variable en todos los pacientes, lo que impide cualquier tipo de análisis diferencial. Para 5 SNP, podría determinarse un cambio de frecuencia de alelo estadísticamente significativo en este estudio en comparación con las poblaciones de control, lo que proporciona una prueba de principio de que la frecuencia de alelo de SNP depende de la composición de una población dada. La selección de los SNP probada es, por lo tanto, adecuada para la identificación futura de candidatos a biomarcadores de SNP.

Los receptores de Fc y los polimorfismos del sistema del complemento pueden interferir directamente con el modo de acción de IMAB362. Los pacientes se genotiparon para alelos de SNP en genes que pueden afectar la eficacia de las terapias basadas en anticuerpos, como FCGR3A (F176V[T→G], rs396991), FCGR2A (H131R [T→C], rs1801274) y C1QA ([276A→G], rs172378) (Tabla 2).

Los pacientes se genotiparon para alelos de SNP publicados del gen FCGR2C (Q57X [C→T], sin número rs) y de los factores del sistema del complemento C1S (R119H [G→A], rs12146727) y C1QA (rs292001, rs1044378). Todavía no se ha demostrado que estos SNP afecten a la terapia con anticuerpos, pero se incluyeron como SNP candidatos interesantes.

Tabla 2: Pacientes con polimorfismos del receptor Fc y del sistema de complemento. Se enumeran los genotipos de SNP de pacientes con polimorfismos bien documentados del receptor Fc y del sistema del complemento. Los polimorfismos FCGR3A Val/Val con un presunto impacto positivo en la terapia con anticuerpos se representan en negritas y subrayados. Los polimorfismos en FCGR2A (Arg/Arg) y C1QA [G/G] con un presunto impacto negativo en la terapia con anticuerpos se somborean en gris y se resaltan en negritas.

Pat. No.	FCGR3A (F176V[T→G]) rs396991	FCGR2A (H131R[T→C]) rs1801274	C1QA ([276A→G]) rs172378
100101	GT	TC	GG
100107	GT	CC	AA
100124	GT	CC	GA
100127	GT	CC	GA
100310	GT	CC	GA
100411	GG	TT	GA
100503	GT	CC	AA
100511	GT	CC	GG
100605	GT	CC	AA
100702	GT	TC	GG
100711	GT	CC	AA
100715	GT	CC	AA
100804	GT	TC	GG
100808	GT	TT	GG
101117	GT	TC	GG
101120	GG	TT	AA
200207	GT	TT	GG
200310	GT	CC	GA
200319	GT	CC	GA
200336	GG	CC	AA
400101	GT	TT	GG
400102	GT	TC	GG
400109	GG	TT	GG

Un total de 23 pacientes muestran al menos uno de los polimorfismos bien documentados del receptor Fc y del sistema del complemento. 4 pacientes (100411, 101120, 200336 y 400109) eran homocigotos para el alelo FCGR3A (F176V [T→G]), que se ha informado que aumenta las tasas de respuesta y la supervivencia libre de progresión en la terapia con anticuerpos. 12 pacientes son homocigotos para el alelo FCGR2A (H131R [T→C]), otros 10 pacientes son homocigotos para el alelo C1QA ([276A→G]). Se ha demostrado que ambos SNP tienen un impacto negativo en la terapia con anticuerpos. En total, 21 pacientes son homocigotos ya sea para el alelo FCGR2A (H131R [T→C]) o para el alelo C1QA ([276A→G]) (el paciente 100511 es homocigoto para ambos alelos de SNP).

Una correlación de los hallazgos anteriores con la progresión de la enfermedad de los pacientes puede dar una idea del papel del receptor de Fc y los polimorfismos del sistema del complemento para el tratamiento con IMAB362.

La progresión de la enfermedad y la eficacia del tratamiento con anticuerpos en pacientes podrían afectarse por la acumulación de SNP descritos como factores de riesgo para la susceptibilidad al cáncer gástrico, la progresión del cáncer o el tratamiento del cáncer. Entre los 51 SNP investigados, hasta 43 SNP permiten la categorización de los respectivos genotipos de SNP como genotipos de "riesgo" frente a "sin riesgo". Se contó el número de genotipos de factor de riesgo de SNP homocigotos por paciente, ya que estos se describen en general como los alelos de riesgo más relevantes. La Figura 2 representa la frecuencia relativa del número de genotipos de riesgo homocigotos por paciente en relación con el número de factores de riesgo de SNP investigados por paciente.

Se observa una acumulación del 14 al 46 % de los genotipos de riesgo investigados por paciente. Esta amplia distribución permite investigar si la acumulación de genotipos de riesgo de SNP por paciente se correlaciona con el resultado clínico del paciente.

En resumen, 53 de 54 pacientes se genotiparon con éxito para 51 SNP. 49 de 51 SNP muestran un patrón de alelo de SNP variable, lo que permite el análisis de subpoblaciones de pacientes en busca de un cambio significativo en la frecuencia del genotipo SNP. Polimorfismos del receptor Fc y del sistema del complemento homocigotos descritos como moduladores de la terapia con anticuerpos se descubren en 23 de 53 pacientes. Se observa una acumulación del 14 al 46 % de los genotipos de riesgo investigados por paciente.

30 **Ejemplo 2: Correlación del genotipado de SNP con resultados clínicos**

El objetivo de la correlación del resultado clínico con los genotipos de polimorfismos genéticos es la identificación de presuntos candidatos a biomarcadores de SNP que predicen el resultado clínico de los pacientes. Los presuntos candidatos a biomarcadores identificados en este análisis se verificarán en estudios posteriores de Fase IIb y Fase III. La verificación de los presuntos candidatos a biomarcadores en la Fase IIb permitirá la diferenciación entre los presuntos candidatos a SNP predictivos y de pronóstico.

El análisis de correlación para cada SNP con el resultado clínico se realizó de forma independiente para dos poblaciones de pacientes de ensayos clínicos de fase IIa definidos: La población de 'conjunto de análisis completo' (FAS) con 40 pacientes y la población de 'conjunto por protocolo' con 21 pacientes.

Se cuantificaron por SAS Enterprise Guide 6.1 las frecuencias absolutas de los genotipos del SNP respectivo para cada grupo de resultados clínicos ("respondedor", "no respondedor") de la población de pacientes. Las frecuencias absolutas del genotipo se organizaron en tablas de contingencia (3x2 o 2x2) estructuradas por resultado clínico y genotipo de SNP. La prueba estadística estándar empleada fue la prueba de Chi cuadrado de Pearson. La prueba exacta de Fisher se aplicó en algunos casos para tablas de contingencia de 2x2 si la estructura numérica del conjunto de datos impedía el uso de la prueba de Chi cuadrado de Pearson. El nivel de significación estadística aplicado fue $p < 0,05$. El análisis de correlación se realizó con el programa informático de análisis estadístico SAS Enterprise Guide 6.1.

Para investigar el efecto de los genotipos de SNP sobre la supervivencia libre de progresión, se calcularon las curvas de Kaplan-Meier para cada grupo y después se compararon formalmente mediante el empleo de la prueba estadística de rango logarítmico. El nivel de significación estadística aplicado fue $p < 0,05$. Las estadísticas de rango logarítmico se realizaron con el programa informático de análisis estadístico SAS Enterprise Guide 6.1.

La correlación del resultado clínico con el genotipo de SNP se realiza para identificar presuntos candidatos a biomarcadores de SNP predictivos o de pronóstico. La correlación se estudió en dos poblaciones de pacientes, la población FAS y la población PP.

La población FAS comprende 40 pacientes, 12 pacientes definidos como 'respondedores' (resultado clínico 'remisión parcial' o 'enfermedad estable') y 28 pacientes como 'no respondedores' (resultado clínico 'progresión de la enfermedad'). Una muestra de paciente (100801, no respondedor) de la población FAS no estaba disponible para el análisis de SNP como se describió anteriormente, por lo tanto, el número máximo de pacientes FAS analizados para correlaciones se redujo a 39. La población PP comprende 21 pacientes con 10 pacientes respondedores y 11 pacientes no respondedores.

El número de pacientes investigados por SNP difiere entre 20 y 39 (en la población FAS) y 20 a 21 (en la población PP).

El análisis de la correlación se realizó como se describió anteriormente. En total, de los 51 SNP estudiados, 2 muestran una correlación estadísticamente significativa con el resultado clínico en la población FAS *así como también* en la población PP.

5 Los 2 SNP que muestran correlación estadística entre el resultado clínico y el genotipo de SNP respectivo en ambas poblaciones son rs1801274 de FCGR2A (p=0,0004 [PP]; p=0,008 [FAS]) e rs1800896 de IL-10 (p=0,042 [PP], p=0,022 [FAS]) (Tabla 3). El número de pacientes evaluados estadísticamente por SNP fue de 21 (PP) y 39 (FAS) para cada uno de estos 2 SNP.

10 **Tabla 3: SNP que muestran una correlación estadística entre el resultado clínico y el genotipo de SNP en la población PP, así como también en la población FAS.**

número rs	Nombre del gen	Genotipo sobrerrepresentado en población de respondedores	valor p (PP)	valor p (FAS)
rs1801274	FCGR2A	[CT]	0.0004	0.008
rs1800896	IL10	[GG]	0.042	0.022

(Prueba de chi cuadrado, estadísticamente significativa: p <0,05)

20 5 SNP muestran una correlación con el resultado clínico en una población de pacientes (FAS o PP), como puede mostrarse para rs1550117 de DNMT3A [PP, p=0,035], rs12456284 de SMAD4 [FAS, p=0,02], rs4072037 de MUC1 (FAS, p=0,03), rs4444903 de EGF [FAS, p=0,049], y rs16260 de CDH1 [FAS p=0,049]) (Tabla 4).

25 **Tabla 4: SNP que muestran correlación estadística entre el resultado clínico y el genotipo de SNP en la población PP o FAS.**

número rs	Nombre del gen	Genotipo sobrerrepresentado en población de respondedores	valor p (PP)	valor p (FAS)
rs1550117	DNMT3A	[GA]	0.035	0.32
rs12456284	SMAD4	[GA]	0.081	0.023
rs4072037	MUC1	[AA]	0.11	0.03
rs4444903	EGF	[AA]	0.32	0.049
rs16260	CDH1	[AA]	0.72	0.049

(Prueba de chi cuadrado, estadísticamente significativa: p <0,05)

40 La inspección de la sobre o subrepresentación de los genotipos de SNP en pacientes respondedores/no respondedores puede permitir proporcionar una explicación científica de las diferencias en frecuencia estadísticamente significativas.

45 Los genotipos de dos SNP, rs11615 (ERCC1) y rs396991 (FCGR3A), se correlacionan con la supervivencia libre de progresión prolongada (PFS) en la población PP (Tabla 5).

50 **Tabla 5: SNP que muestran correlación estadística entre la PFS prolongada y el genotipo SNP en la población PP.**

número rs	Nombre del gen	Genotipo correlacionado con PFS	valor p (PP)	valor p (FAS)
rs11615	ERCC1	[TT]	0.0001	0.13
rs396991	FCGR3A	[TG]/[TT]	0.0007	0.25

El número de pacientes evaluados estadísticamente por SNP fue 21 (PP) y 39 (FAS) para cada uno de los 9 SNP enumerados.

60 **rs1801274 de FCGR2A [C/T]:** En PP, todos los pacientes que albergan el genotipo heterocigoto rs1801274 [CT] son realmente respondedores (8), lo que se refleja en el valor p altamente significativo (0,0004) de la prueba estadística. Todos los pacientes con PR (4 de 4) muestran este genotipo. La mayoría de los no respondedores (73 %, 8 de 11) muestran el genotipo homocigoto [TT] (Tabla 6). Este patrón de distribución del genotipo puede encontrarse también en la población FAS, aunque no tan distinto como en la población PP (Tabla 7). Varios pacientes no respondedores en la población FAS también albergan el genotipo [CT] (30 %), lo que conduce a un valor de p menos pronunciado pero aún estadísticamente muy significativo.

Tabla 6: Listado de genotipos rs1801274 (FCGR2A) en pacientes PP y frecuencias respectivas en pacientes respondedores (PR y SD) y pacientes no respondedores (PD).

ID del Paciente	genotipo rs1801274 (FCGR2A)	RESULTADO	Mejor respuesta	PFS [días]	Frec. abs. [CT]	Frec. rel. [CT]
100702	CT	RESP	PR	322	8	80 %
200316	CT	RESP	PR	302		
100603	CT	RESP	PR	287		
200315	CT	RESP	PR	238		
100108	CT	RESP	SD	330		
100124	CC	RESP	SD	170		
100709	CT	RESP	SD	146		
101302	CT	RESP	SD	141		
101109	TT	RESP	SD	132		
100534	CT	RESP	SD	78		
101116	TT	NO RESP	PD	114	0	0 %
100510	TT	NO RESP	PD	112		
200310	CC	NO RESP	PD	102		
200319	CC	NO RESP	PD	73		
101105	TT	NO RESP	PD	71		
100411	TT	NO RESP	PD	70		
100513	TT	NO RESP	PD	70		
100605	CC	NO RESP	PD	70		
400109	TT	NO RESP	PD	67		
400101	TT	NO RESP	PD	65		
101120	TT	NO RESP	PD	64		

RESP: Respondedor, NO RESP: No respondedor, PFS: Supervivencia libre de progresión, frec. abs.: frecuencia absoluta, frec. rel.: frecuencia relativa

Tabla 7: Listado de genotipos rs1801274 (FCGR2A) en pacientes FAS y frecuencias respectivas en pacientes respondedores (PR y SD) y no respondedores (PD).

ID del Paciente	genotipo rs1801274 (FCGR2A)	RESULTADO	Mejor respuesta	PFS [días]	Frec. abs. [CT]	Frec. rel. [CT]
100702	CT	RESP	PR	322	10	83 %
200316	CT	RESP	PR	302		
100603	CT	RESP	PR	287		
200315	CT	RESP	PR	238		
200205	CT	RESP	SD	476		
100108	CT	RESP	SD	330		
400112	CT	RESP	SD	194		
100124	CC	RESP	SD	170		
100709	CT	RESP	SD	146		
101302	CT	RESP	SD	141		

	101109	TT	RESP	SD	132		
	100534	CT	RESP	SD	78		
5	100715	CC	NO RESP	PD	141	8	30 %
	100804	CT	NO RESP	PD	119		
	101116	TT	NO RESP	PD	114		
10	100510	TT	NO RESP	PD	112		
	100808	TT	NO RESP	PD	112		
	200310	CC	NO RESP	PD	102		
15	200336	CC	NO RESP	PD	90		
	101201	CT	NO RESP	PD	79		
	200207	TT	NO RESP	PD	75		
20	200319	CC	NO RESP	PD	73		
	101105	TT	NO RESP	PD	71		
	100411	TT	NO RESP	PD	70		
25	100513	TT	NO RESP	PD	70		
	100605	CC	NO RESP	PD	70		
	400109	TT	NO RESP	PD	67		
30	400101	TT	NO RESP	PD	65		
	101120	TT	NO RESP	PD	64		
	400111	CT	NO RESP	PD	60		
	100901	CT	NO RESP	PD	55		
35	100529	TT	NO RESP	PD	50		
	100127	CC	NO RESP	PD	47		
	100410	CT	NO RESP	PD	46		
40	100518	CT	NO RESP	PD	35		
	100310	CC	NO RESP	PD	30		
	100607	CT	NO RESP	PD	27		
45	100711	CC	NO RESP	PD	22		
	101007	CT	NO RESP	PD	17		
50	RESP: Respondedor, NO RESP: No respondedor, PFS: Supervivencia libre de progresión, frec. abs.: frecuencia absoluta, frec. rel.: frecuencia relativa						

50 Análisis de supervivencia de rs1801274 de FCGR2A [C/T]: Se espera que la sobrerrepresentación altamente significativa del genotipo rs1801274 [CT] en la población de respondedores se refleje también en una correlación con el tiempo de supervivencia libre de progresión (PFS) prolongada. De hecho, en ambas poblaciones, PP (Fig. 3) y FAS (Fig.4), el genotipo [CT] se correlaciona con PFS prolongada (PP p=0,0007, FAS p=0,03) también altamente significativo. Sin embargo, es interesante que durante los primeros 60 días de tratamiento los pacientes FAS con el genotipo [TT] muestran una tendencia a una tasa de PFS más alta que los pacientes con genotipo [CC] o [CT]. El análisis de supervivencia confirma por lo tanto a rs1801274 (FCGR2A) como un presunto candidato biomarcador muy interesante de naturaleza predictiva o pronóstica.

60 rs1800896 de IL-10 [A/G]: En PP, ninguno de los pacientes no respondedores alberga el genotipo homocigoto rs1800896 [GG] (Tabla 8). Este genotipo se encuentra con frecuencia elevada (40 %) en pacientes respondedores (4 de cada 10). Solo 1 de cada 10 respondedores (10 %) muestra el genotipo [AA], el resto de los respondedores muestran el genotipo heterocigoto [GA]. En FAS, puede observarse una distribución de frecuencia de genotipo comparable (Tabla 9), aunque el genotipo [GG] puede observarse en los pacientes no respondedores en esta población a una baja frecuencia (11 %, 3 de 27).

Tabla 8: Listado de genotipos rs1800896 (IL-10) en pacientes PP y frecuencias respectivas en pacientes respondedores (PR y SD) y no respondedores (PD).

ID del Paciente	genotipo rs1800896 (IL-10)	RESULTADO	Mejor respuesta	PFS [días]	Frec. abs. [GG]	Frec. rel. [GG]
100702	AA	RESP	PR	322	4	40 %
200316	GG	RESP	PR	302		
100603	GA	RESP	PR	287		
200315	GA	RESP	PR	238		
100108	GG	RESP	SD	330		
100124	GA	RESP	SD	170		
100709	GA	RESP	SD	146		
101302	GA	RESP	SD	141		
101109	GG	RESP	SD	132		
100534	GG	RESP	SD	78		
101116	AA	NO RESP	PD	114	0	0 %
100510	AA	NO RESP	PD	112		
200310	GA	NO RESP	PD	102		
200319	GA	NO RESP	PD	73		
101105	GA	NO RESP	PD	71		
100411	AA	NO RESP	PD	70		
100513	AA	NO RESP	PD	70		
100605	GA	NO RESP	PD	70		
400109	GA	NO RESP	PD	67		
400101	AA	NO RESP	PD	65		
101120	GA	NO RESP	PD	64		

RESP: Respondedor, NO RESP: No respondedor, PFS: Supervivencia libre de progresión, frec. abs.: frecuencia absoluta, frec. rel.: frecuencia relativa

Tabla 9: Listado de genotipos rs1800896 (IL-10) en pacientes FAS y frecuencias respectivas en pacientes respondedores (PR y SD) y no respondedores (PD).

ID del Paciente	genotipo rs1800896 (IL-10)	RESULTADO	Mejor respuesta	PFS [días]	Frec. abs. [GG]	Frec. Rel. [GG]
100702	AA	RESP	PR	322	6	50 %
200316	GG	RESP	PR	302		
100603	GA	RESP	PR	287		
200315	GA	RESP	PR	238		
200205	GG	RESP	SD	476		
100108	GG	RESP	SD	330		
400112	GG	RESP	SD	194		
100124	GA	RESP	SD	170		
100709	GA	RESP	SD	146		

5	101302	GA	RESP	SD	141		
	101109	GG	RESP	SD	132		
	100534	GG	RESP	SD	78		
	100715	GA	NO RESP	PD	141	3	11 %
10	100804	AA	NO RESP	PD	119		
	101116	AA	NO RESP	PD	114		
	100510	AA	NO RESP	PD	112		
	100808	GG	NO RESP	PD	112		
15	200310	GA	NO RESP	PD	102		
	200336	AA	NO RESP	PD	90		
	101201	GA	NO RESP	PD	79		
20	200207	GA	NO RESP	PD	75		
	200319	GA	NO RESP	PD	73		
	101105	GA	NO RESP	PD	71		
25	100411	AA	NO RESP	PD	70		
	100513	AA	NO RESP	PD	70		
	100605	GA	NO RESP	PD	70		
30	400109	GA	NO RESP	PD	67		
	400101	AA	NO RESP	PD	65		
	101120	GA	NO RESP	PD	64		
	400111	GA	NO RESP	PD	60		
35	100901	GG	NO RESP	PD	55		
	100529	GA	NO RESP	PD	50		
	100127	AA	NO RESP	PD	47		
40	100410	GG	NO RESP	PD	46		
	100518	GA	NO RESP	PD	35		
	100310	GA	NO RESP	PD	30		
45	100607	GA	NO RESP	PD	27		
	100711	GA	NO RESP	PD	22		
	101007	GA	NO RESP	PD	17		
50	RESP: Respondedor, NO RESP: No respondedor, PFS: Supervivencia libre de progresión, frec. abs.: frecuencia absoluta, frec. rel.: frecuencia relativa						

55 Análisis de supervivencia de rs1800896 (IL-10) [A/G]: El genotipo rs1800896 [GG] se sobrerrepresenta significativamente en pacientes respondedores. La correlación estadística del genotipo [GG] con PFS muestra que en la población PP y FAS, el genotipo [GG] no se correlaciona significativamente con PFS (PP p=0,27 (Fig. 5); FAS p=0,08, (Fig. 6)). Sin embargo, el valor p para la correlación de supervivencia de FAS limita con la significación, lo que puede ser una indicación de que en poblaciones más grandes con una significación del ruido estadístico reducida bien pudiera alcanzarse. En general, rs1800896 (IL-10) es un presunto candidato biomarcador interesante.

60 rs1550117 de DNMT3A [G/A]: En PP, 4 respondedores (40 %) muestran el genotipo [GA] mientras que todos los no respondedores muestran el genotipo [GG] (p=0,03, Tabla 10).

Tabla 10: Listado de genotipos rs1550117 (DNMT3A) en pacientes PP y frecuencias respectivas en pacientes respondedores (PR y SD) y no respondedores (PD).

ID del Paciente	rs1550117 (DNMT3A)	RESULTADO	Mejor respuesta	PFS [días]	Frec. abs. [GA]	Frec. rel. [GA]
1007-02	GG	RESP	PR	322	4	40 %
2003-16	GG	RESP	PR	302		
1006-03	GA	RESP	PR	287		
2003-15	GA	RESP	PR	238		
1001-08	GG	RESP	SD	330		
1001-24	GG	RESP	SD	170		
1007-09	GA	RESP	SD	146		
1013-02	GA	RESP	SD	141		
1011-09	GG	RESP	SD	132		
1005-34	GG	RESP	SD	78		
1011-16	GG	NO RESP	PD	114	0	0 %
1005-10	GG	NO RESP	PD	112		
2003-10	GG	NO RESP	PD	102		
2003-19	GG	NO RESP	PD	73		
1011-05	GG	NO RESP	PD	71		
1004-11	GG	NO RESP	PD	70		
1005-13	GG	NO RESP	PD	70		
1006-05	GG	NO RESP	PD	70		
4001-09	GG	NO RESP	PD	67		
4001-01	GG	NO RESP	PD	65		
1011-20	GG	NO RESP	PD	64		

RESP: Respondedor, NO RESP: No respondedor, PFS: Supervivencia libre de progresión, frec. abs.: frecuencia absoluta, frec. rel.: frecuencia relativa

Análisis de supervivencia de rs1550117 (DNMT3A) [G/A]: El genotipo rs1550117 [GA] se sobrerrepresenta significativamente en pacientes respondedores de la población PP. En la población FAS, la diferencia en PFS entre portadores [GA] y [GG] es de significación límite (FAS $p=0,058$) (Figura 7). En la población FAS, solo un paciente es portador del genotipo [AA].

rs12456284 de SMAD4 [G/A]: En FAS, puede encontrarse una sobrerrepresentación estadísticamente significativa del genotipo [GA] (7 de 12 pacientes, 58 %) sobre el genotipo [AA] y [GG] en la población de respondedores ($p=0,023$, Tabla 11). En la población de no respondedores FAS, la frecuencia del genotipo [GA] puede encontrarse a una frecuencia del 19 % (5 de 27 no respondedores). En la población PP, esta asociación se indica por la significación de la tendencia ($p=0,081$, datos no mostrados).

Tabla 11: Listado de genotipos rs12456284 (SMAD4) en pacientes FAS y frecuencias respectivas en pacientes respondedores (PR y SD) y no respondedores (PD).

ID del Paciente	genotipo rs12456284 (SMAD4)	RESULTADO	Mejor respuesta	PFS [días]	Frec. abs. [GA]	Frec. rel. [GA]
1007-02	AA	RESP	PR	322	7	58 %
1007-02	AA	RESP	PR	322		
2003-16	GA	RESP	PR	302		

ES 2 787 708 T3

5	1006-03	GA	RESP	PR	287		
	2003-15	GA	RESP	PR	238		
	2002-05	GA	RESP	SD	476		
	1001-08	AA	RESP	SD	330		
	4001-12	AA	RESP	SD	194		
10	1001-24	GA	RESP	SD	170		
	1007-09	GA	RESP	SD	146		
	1013-02	AA	RESP	SD	141		
15	1011-09	AA	RESP	SD	132		
	1005-34	GA	RESP	SD	78		
	1007-15	GG	NO RESP	PD	141	5	19 %
20	1008-04	AA	NO RESP	PD	119		
	1011-16	GA	NO RESP	PD	114		
	1005-10	AA	NO RESP	PD	112		
25	1008-08	AA	NO RESP	PD	112		
	2003-10	GA	NO RESP	PD	102		
	2003-36	AA	NO RESP	PD	90		
	1012-01	AA	NO RESP	PD	79		
30	2002-07	AA	NO RESP	PD	75		
	2003-19	AA	NO RESP	PD	73		
	1011-05	AA	NO RESP	PD	71		
35	1004-11	AA	NO RESP	PD	70		
	1005-13	AA	NO RESP	PD	70		
	1006-05	AA	NO RESP	PD	70		
40	4001-09	AA	NO RESP	PD	67		
	4001-01	AA	NO RESP	PD	65		
	1011-20	AA	NO RESP	PD	64		
45	4001-11	AA	NO RESP	PD	60		
	1009-01	GA	NO RESP	PD	55		
	1005-29	AA	NO RESP	PD	50		
50	1001-27	AA	NO RESP	PD	47		
	1004-10	AA	NO RESP	PD	46		
	1005-18	AA	NO RESP	PD	35		
55	1003-10	AA	NO RESP	PD	30		
	1006-07	AA	NO RESP	PD	27		
	1007-11	GA	NO RESP	PD	22		
60	1010-07	GA	NO RESP	PD	17		
	RESP: Respondedor, NO RESP: No respondedor, PFS: Supervivencia libre de progresión, frec. abs.: frecuencia absoluta, frec. rel.: frecuencia relativa						

65 Análisis de supervivencia de rs12456284 (SMAD4) [G/A]: El genotipo rs12456284 [GA] se sobrerrepresenta significativamente en pacientes respondedores a FAS y muestra la misma tendencia en los respondedores PP. La correlación estadística de los genotipos rs12456284 con PFS muestra que en la población PP, el genotipo [GA] se

5 correlaciona significativamente con PFS (PP p=0,048) mediante el uso de la prueba de Gehan-Brelow-Wilcoxon (Figura 8), mientras que la significación mediante el uso de la prueba de rango logarítmico es p=0,35. La prueba de Gehan-Brelow-Wilcoxon da más peso a los eventos de PFS en los puntos temporales tempranos que la prueba de rango logarítmico y, de hecho, la diferencia entre los portadores [GA] y [AA] es más pronunciada durante los primeros 100 días respectivos de este ensayo clínico de fase IIa. En la población FAS, el genotipo [GA] no se correlaciona significativamente con PFS (p=0,20 (rango logarítmico), p=0,23 (Gehan-Brelow-Wilcoxon)), aunque la inspección visual sugiere una tendencia de los portadores de [GA] a PFS prolongado.

10 rs4072037 de MUC1 [A/G]: En FAS, el genotipo rs4072037 encontrado con la frecuencia más alta del 67 % en la población de respondedores es [AA] (8 de 12), mientras que los no respondedores muestran este genotipo en solo el 26 % de los pacientes (7 de 27). Ninguno de los pacientes respondedores muestra el genotipo [GG] homocigoto (Tabla 12) mientras que los no respondedores muestran el genotipo [GG] a una tasa del 22 % (6 de 27). Esta distribución diferencial del genotipo en pacientes FAS respondedores y no respondedores es estadísticamente significativa (p=0,03). Se encuentra un patrón de distribución de genotipo comparable en la población de PP (datos no mostrados), donde el respondedor muestra casi la misma frecuencia de genotipo relativa [AA] del 70 % (7 de 10) que en la población FAS (significación de

15 tendencia p=0,11).

Tabla 12: Listado de genotipos rs4072037 (MUC1) en pacientes FAS y frecuencias respectivas en pacientes respondedores (PR y SD) y no respondedores (PD).

ID del Paciente	genotipo rs4072037 (MUC1)	RESULTADO	Mejor respuesta	PFS [días]	Frec. abs. [AA]	Frec. rel. [AA]
100702	AA	RESP	PR	322	8	67 %
200316	AA	RESP	PR	302		
100603	AA	RESP	PR	287		
200315	AG	RESP	PR	238		
200205	AA	RESP	SD	476		
100108	AA	RESP	SD	330		
400112	AG	RESP	SD	194		
100124	AA	RESP	SD	170		
100709	AG	RESP	SD	146		
101302	AA	RESP	SD	141		
101109	AG	RESP	SD	132		
100534	AA	RESP	SD	78		
100715	AG	NO RESP	PD	141	7	26 %
100804	AG	NO RESP	PD	119		
101116	AA	NO RESP	PD	114		
100510	AA	NO RESP	PD	112		
100808	AG	NO RESP	PD	112		
200310	AG	NO RESP	PD	102		
200336	GG	NO RESP	PD	90		
101201	AG	NO RESP	PD	79		
200207	AG	NO RESP	PD	75		
200319	AA	NO RESP	PD	73		
101105	GG	NO RESP	PD	71		
100411	AA	NO RESP	PD	70		
100513	GG	NO RESP	PD	70		
100605	AG	NO RESP	PD	70		
400109	GG	NO RESP	PD	67		

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

400101	GG	NO RESP	PD	65
101120	AG	NO RESP	PD	64
400111	GG	NO RESP	PD	60
100901	AG	NO RESP	PD	55
100529	AA	NO RESP	PD	50
100127	AG	NO RESP	PD	47
100410	AG	NO RESP	PD	46
100518	AA	NO RESP	PD	35
100310	AG	NO RESP	PD	30
100607	AG	NO RESP	PD	27
100711	AG	NO RESP	PD	22
101007	AA	NO RESP	PD	17
RESP: Respondedor, NO RESP: No respondedor, PFS: Supervivencia libre de progresión, frec. abs.: frecuencia absoluta, frec. rel.: frecuencia relativa				

Análisis de supervivencia de rs4072037 (MUC1) [A/G]: La sobrerrepresentación significativa del genotipo rs4072037 [AA] en pacientes respondedores puede indicar la correlación de este genotipo con PFS. Las pruebas estadísticas revelan que en la población PP y FAS, el genotipo [AA] se correlaciona significativamente con PFS (PP p=0,001, (Fig. 9); FAS p=0,02, (Fig. 10)). Este análisis de supervivencia confirma rs4072037 (MUC1) como un presunto candidato a biomarcador predictivo o de pronóstico muy interesante.

rs4444903 de EGF [G/A]: En FAS, el genotipo rs4444903 [AA] se sobrerrepresenta significativamente (p=0,049) en la población respondedora (5 de 12; 42 %) en comparación con la población no respondedora (3 de 27; 11 %) (Tabla 13). En la población PP, esta distribución asimétrica no es estadísticamente significativa (p=0,32, datos no mostrados).

Tabla 13: Listado de genotipos rs4444903 (EGF) en pacientes FAS y frecuencias respectivas en pacientes respondedores (PR y SD) y no respondedores (PD).

ID del Paciente	genotipo rs4444903 (EGF)	RESULTADO	Mejor respuesta	PFS [días]	Frec. abs. [AA]	Frec. rel. [AA]
1007-02	GA	RESP	PR	322	5	42 %
2003-16	AA	RESP	PR	302		
1006-03	AA	RESP	PR	287		
2003-15	AA	RESP	PR	238		
2002-05	GA	RESP	SD	476		
1001-08	GA	RESP	SD	330		
4001-12	GA	RESP	SD	194		
1001-24	AA	RESP	SD	170		
1007-09	AA	RESP	SD	146		
1013-02	GG	RESP	SD	141		
1011-09	GA	RESP	SD	132		
1005-34	GA	RESP	SD	78		
1007-15	GG	NO RESP	PD	141	3	11 %
1008-04	GA	NO RESP	PD	119		
1011-16	AA	NO RESP	PD	114		
1005-10	GA	NO RESP	PD	112		
1008-08	GA	NO RESP	PD	112		

5	2003-10	GA	NO RESP	PD	102		
	2003-36	GG	NO RESP	PD	90		
	1012-01	GG	NO RESP	PD	79		
	2002-07	GA	NO RESP	PD	75		
	2003-19	GG	NO RESP	PD	73		
10	101105	AA	NO RESP	PD	71		
	1004-11	GA	NO RESP	PD	70		
	1005-13	GA	NO RESP	PD	70		
15	1006-05	GA	NO RESP	PD	70		
	4001-09	GG	NO RESP	PD	67		
	4001-01	GG	NO RESP	PD	65		
20	1011-20	GA	NO RESP	PD	64		
	4001-11	GA	NO RESP	PD	60		
	1009-01	GA	NO RESP	PD	55		
25	1005-29	GG	NO RESP	PD	50		
	1001-27	GG	NO RESP	PD	47		
	1004-10	GG	NO RESP	PD	46		
30	1005-18	GG	NO RESP	PD	35		
	1003-10	GA	NO RESP	PD	30		
	1006-07	GA	NO RESP	PD	27		
35	1007-11	AA	NO RESP	PD	22		
	1010-07	GA	NO RESP	PD	17		
RESP: Respondedor, NO RESP: No respondedor, PFS: Supervivencia libre de progresión, frec. abs.: frecuencia absoluta, frec. rel.: frecuencia relativa							

40 Análisis de supervivencia de rs4444903 (EGF) [G/A]: La correlación del genotipo rs4444903 [AA] con PFS en la población PP o FAS no es estadísticamente significativa (FAS p=0,1; PP p=0,16). Sin embargo, puede observarse una tendencia hacia la PFS prolongada tanto en la población PP como en la FAS (Figura 11).

45 rs16260 de CDH1 [C/A]: En FAS, el genotipo rs16260 [AA] se encuentra a una frecuencia significativamente mayor en la población respondedora (5 de 12; 42 %) que en la no respondedora (3 de 27; 11 %) (p=0,049, Tabla 14). En PP, esta distribución asimétrica entre ambos grupos de pacientes no es significativa (p=0,72, datos no mostrados).

Tabla 14: Listado de genotipos rs16260 (CDH1) en pacientes FAS y frecuencias respectivas en pacientes respondedores (PR y SD) y no respondedores (PD).

ID del Paciente	genotipo rs16260 (CDH1)	RESULTADO	respuesta	PFS [días]	Frec. abs. [AA]	Frec. rel. [AA]
1007-02	AA	RESP	PR	322	5	42 %
2003-16	CC	RESP	PR	302		
1006-03	CC	RESP	PR	287		
2003-15	AA	RESP	PR	238		
2002-05	AA	RESP	SD	476		
1001-08	CA	RESP	SD	330		
4001-12	AA	RESP	SD	194		
1001-24	CC	RESP	SD	170		

5	1007-09	AA	RESP	SD	146		
	1013-02	CC	RESP	SD	141		
	1011-09	CC	RESP	SD	132		
	1005-34	CC	RESP	SD	78		
10	1007-15	CC	NO RESP	PD	141	3	11 %
	1008-04	CC	NO RESP	PD	119		
	1011-16	CA	NO RESP	PD	114		
	1005-10	AA	NO RESP	PD	112		
15	1008-08	CC	NO RESP	PD	112		
	2003-10	CC	NO RESP	PD	102		
	2003-36	CA	NO RESP	PD	90		
20	1012-01	CA	NO RESP	PD	79		
	2002-07	CC	NO RESP	PD	75		
	2003-19	CC	NO RESP	PD	73		
25	1011-05	AA	NO RESP	PD	71		
	1004-11	AA	NO RESP	PD	70		
	1005-13	CC	NO RESP	PD	70		
30	1006-05	CC	NO RESP	PD	70		
	4001-09	CA	NO RESP	PD	67		
	4001-01	CA	NO RESP	PD	65		
35	1011-20	CC	NO RESP	PD	64		
	4001-11	CC	NO RESP	PD	60		
	1009-01	CC	NO RESP	PD	55		
40	1005-29	CA	NO RESP	PD	50		
	1001-27	CA	NO RESP	PD	47		
	1004-10	CA	NO RESP	PD	46		
45	1005-18	CA	NO RESP	PD	35		
	1003-10	CC	NO RESP	PD	30		
	1006-07	CA	NO RESP	PD	27		
50	1007-11	CC	NO RESP	PD	22		
	1010-07	CC	NO RESP	PD	17		
RESP: Respondedor, NO RESP: No respondedor, PFS: Supervivencia libre de progresión, frec. abs.: frecuencia absoluta, frec. rel.: frecuencia relativa							

55 Análisis de supervivencia de rs16260 (CDH1) [C/A]: La correlación del genotipo [AA] rs16260 (CDH1) con PFS limita con la significación estadística en la población FAS (prueba de rango logarítmico $p=0,065$, prueba de Gehan-Brelow-Wilcoxon $p=0,032$) (Figura 12).

60 rs11615 de ERCC1 [C/T]: En PP, se encuentra una tendencia a una mayor frecuencia del genotipo rs11615 [TT] en la población respondedora (3 de 10; 30 %) ($p=0,068$; población no respondedora (0 %)). Inversamente, el genotipo homocigoto [CC] solo se encuentra en la población no respondedora (2 pacientes) (Tabla 15).

Tabla 15: Listado de genotipos rs11615 (ERCC1) en pacientes PP y frecuencias respectivas en pacientes respondedores (PR y SD) y no respondedores (PD).

ID del Paciente	rs11615 (ERCC1)	RESULTADO	respuesta	[días]	Frec. abs. [TT]	Frec. rel. [TT]
1007-02	CT	RESP	PR	322	3	30 %
2003-16	CT	RESP	PR	302		
1006-03	CT	RESP	PR	287		
2003-15	TT	RESP	PR	238		
1001-08	CT	RESP	SD	330		
1001-24	TT	RESP	SD	170		
1007-09	CT	RESP	SD	146		
1013-02	CT	RESP	SD	141		
1011-09	CT	RESP	SD	132		
1005-34	TT	RESP	SD	78		
1011-16	CT	NO RESP	PD	114		
1005-10	CT	NO RESP	PD	112		
2003-10	CT	NO RESP	PD	102		
2003-19	CT	NO RESP	PD	73		
1011-05	CT	NO RESP	PD	71		
1004-11	CT	NO RESP	PD	70		
1005-13	CT	NO RESP	PD	70		
1006-05	CT	NO RESP	PD	70		
4001-09	CC	NO RESP	PD	67		
4001-01	CT	NO RESP	PD	65		
1011-20	CC	NO RESP	PD	64		

RESP: Respondedor, NO RESP: No respondedor, PFS: Supervivencia libre de progresión, frec. abs.: frecuencia absoluta, frec. rel.: frecuencia relativa

Análisis de supervivencia de rs11615 (ERCC1) [C/T]: El genotipo rs11615 [TT] se encuentra exclusivamente en la población de respondedores en la población PP. La correlación estadística de los genotipos rs11615 con PFS muestra que el genotipo rs11615 en PP se correlaciona altamente con PFS, con portadores [CT] y [TT] que muestran una supervivencia prolongada en comparación con los portadores [CC] (PP $p=0,0001$) (Figura 13). A pesar de este sorprendente valor de significación, debe señalarse que solo hay 2 pacientes con el genotipo [CC] y 3 pacientes con el genotipo [TT] en PP. Sin embargo, en la población FAS puede observarse el mismo efecto como una tendencia (FAS $p=0,13$, datos no mostrados), lo que sugiere que el efecto también es válido en poblaciones de pacientes más grandes.

Análisis de supervivencia de rs396991 de FCGR3A [T/G]: Ni en PP o FAS, el genotipo de SNP rs396991 se correlaciona con el resultado clínico (FAS $p=0,49$; PP $p=0,29$, datos no mostrados). Sin embargo, el análisis de supervivencia en la población PP indica con alta significación estadística que los pacientes con los genotipos [TG] y [TT] muestran una PFS mejorada en comparación con [GG] ($p=0,0007$, Figura 14). Este efecto puede observarse, además, en la población FAS ($p=0,25$; datos no mostrados). A pesar del valor de significación recibido para la población de PP, debe señalarse que solo 3 pacientes PP son portadores [GG].

Ejemplo 3: Discusión de los análisis complementarios de polimorfismo inmunitario

El objetivo principal de este ensayo clínico de fase IIa fue la evaluación de la seguridad y la eficacia del anticuerpo mononuclear terapéutico anti-CLDN18.2 IMAB362 en pacientes con adenocarcinomas gastroesofágicos. Además, se realizaron análisis complementarios sobre polimorfismos de respuesta inmunitaria genética para evaluar los parámetros que pueden servir como biomarcadores predictivos o de pronóstico potenciales en correlación con la terapia con IMAB362.

Discusión del análisis descriptivo del polimorfismo inmunitario

Se ha demostrado que los polimorfismos genéticos en el genoma del paciente alteran la tasa de respuesta de los anticuerpos terapéuticos. Para investigar el impacto de la variación genética individual en la tasa de respuesta, se

determinaron los genotipos de 51 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) con papel conocido o presunto en la respuesta inmunitaria y la susceptibilidad o el progreso del cáncer gástrico en los pacientes.

5 En este estudio, se genotiparon con éxito 51 SNP para 53 de 54 pacientes estudiados. Pudo detectarse un cambio estadísticamente significativo de la frecuencia del genotipo en la población de pacientes en comparación con las poblaciones de control para 5 SNP. 4 de estos SNP han demostrado antes asociarse con la susceptibilidad al cáncer/cáncer gástrico. Los respectivos genotipos asociados a cáncer/cáncer gástrico de estos 4 SNP se sobrerrepresentan en la población de estudio, como se esperaba en una población de pacientes con GC avanzado. La sobrerrepresentación del genotipo homocigoto respectivo puede indicar un modo de acción recesivo que implica una función genética comprometida en lugar de una actividad genética potenciada. Esto se subraya con datos publicados, por ejemplo, se ha informado que el genotipo AA asociado a cáncer gástrico de SNP rs16260 en CDH1 provoca una regulación negativa de la expresión de CDH1 debido a su posición en el promotor de CDH1 en - 160.

15 Los polimorfismos en los genes que se involucran en la señalización inmunitaria se investigaron incluso si estos polimorfismos no se habían descrito antes como factores de riesgo de cáncer gástrico. Se ha demostrado que los polimorfismos genéticos en genes que codifican factores de señalización inmunitaria modulan significativamente el riesgo de desarrollar cáncer gástrico. La tasa de respuesta de una terapia contra el cáncer basada en anticuerpos también podría afectarse por estos SNP.

20 El genotipo de IL-2 GG sobrerrepresentado (SNP rs2069762) en la población de pacientes se asocia con un riesgo aumentado de atrofia gástrica inducida por infección con *H. pylori* y puede predisponer al cáncer gástrico. Los genotipos CTLA4 SNP rs231775 y rs2274223 (PLCE1) se han descrito como factores de riesgo de susceptibilidad para GC. Como los estudios publicados sobre rs231775 son contradictorios sobre la secuencia del genotipo, sin embargo, no se extraerá ninguna conclusión aquí. Los polimorfismos del receptor Fc y del sistema del complemento se investigaron en este estudio. El genotipo FCGR3A posiblemente beneficioso que codifica Val/Val [GG] se detecta en 4 pacientes con APT, el genotipo FCGR2A con un impacto potencialmente negativo (Arg/Arg) [CC] puede detectarse en 12 pacientes con APT.

30 La CDC como un segundo mecanismo efector se ha demostrado también que se afecta por los polimorfismos de SNP: Un portador de alelos de un polimorfismo en el componente del complemento C1qA ([276A->G], rs172378) muestra una respuesta prolongada después de la terapia con Rituximab del linfoma folicular. El polimorfismo del sistema del complemento en C1QA con el genotipo 'GG' se detecta en 10 pacientes, lo que afecta posiblemente la respuesta negativamente. Sin embargo, el polimorfismo de SNP rs12146727 en el componente C1S del complemento se ha descrito hasta ahora solo en un tamiz no relacionado con terapias de anticuerpos o cáncer.

35 La identificación de cambios significativos en la frecuencia del genotipo entre las poblaciones de pacientes y de control demuestra que los cambios en la frecuencia del genotipo SNP pueden servir como marcadores predictivos y de pronóstico en estudios clínicos.

40 La acumulación de alelos de riesgo de SNP también puede tener un impacto en el resultado clínico de los pacientes. Para permitir dicho análisis, se contó el número de genotipos de riesgo de SNP homocigotos por paciente. La correlación de estos números con la respuesta a la terapia puede dar una idea del papel de la acumulación de factores de riesgo de SNP.

Discusión de la correlación del genotipado de SNP con el resultado clínico

rs1801274 de FCGR2A:

50 La inspección de los genotipos FCGR2A sobrerrepresentados o subrepresentados revela que en la población PP todos los pacientes con el genotipo heterocigoto rs1801274 [CT] son pacientes respondedores y que los pacientes con respuesta parcial (PR) albergan exclusivamente este genotipo. El genotipo homocigoto sobrerrepresentado en la población no respondedora es [TT]. La simple observación de estas distribuciones de frecuencia no permite concluir si el genotipo [CT] es beneficioso o si el [TT] es desventajoso. En la mayoría de los estudios que investigan el impacto de los genotipos de SNP, los genotipos homocigotos respectivos muestran los efectos biológicos más fuertes, lo que indica a menudo un modo de acción recesivo que refleja la función genética comprometida de ambos alelos en oposición a la actividad genética potenciada. En caso de que los alelos SNP conduzcan a una mayor actividad genética, a menudo puede observarse un efecto gradual del efecto biológico: Un alelo (es decir, heterocigoto) aumenta la actividad del gen, dos alelos (es decir, homocigoto) aumentan la actividad del gen aún más. En ambos casos, la ganancia de función o la pérdida de función, los efectos biológicos/clínicos más fuertes se observan generalmente en pacientes con genotipos homocigotos. Bajo esta presunción, la sobrerrepresentación del genotipo homocigoto [TT] en la población no respondedora en la población PP y FAS provocaría un efecto desventajoso.

65 Sin embargo, esto es inesperado, ya que el genotipo rs1801274 de FCGR2A [TT] se ha descrito en una serie de estudios clínicos como un factor que tiene un efecto de prolongación sobre la PFS. En nuestro ensayo clínico de fase IIa, una inspección más estrecha de la asociación entre el genotipo y la PFS en pacientes no respondedores FAS indica que los pacientes con PD de FAS con el genotipo [TT] muestran durante los primeros 60 días de tratamiento una tendencia hacia tiempos de PFS más altos en oposición a pacientes con PD de FAS con el genotipo [CT] (comparar la Tabla 7 y la Figura

4). Una interpretación para alinear esta observación con la subrepresentación de [TT] en respondedores con PFS prolongada podría ser una superposición de dos mecanismos moleculares diferentes: Primero, el genotipo rs1801274 [CT] podría ser un marcador para pacientes respondedores. Esta es una nueva observación no descrita en la literatura hasta ahora y puede sugerir que este genotipo es un marcador predictivo para el tratamiento con IMAB362. El mecanismo molecular que subyace en esta nueva observación aún no se ha resuelto.

La segunda observación, ya descrita en la literatura para otros anticuerpos terapéuticos contra el cáncer, sería la PFS prolongada de pacientes que albergan el genotipo FCGR2A [TT]. En nuestro estudio de fase IIa, este efecto se debe a la superposición del primer mecanismo postulado que solo se observa como una tendencia en pacientes no respondedores. Mecanísticamente, la segunda observación podría explicarse por el aumento de la afinidad de unión del anticuerpo IgG1 al alelo del receptor FCGR2A 131 His/His (codificado por el genotipo [TT]) en oposición a la afinidad de unión más débil al alelo homocigoto del receptor FCGR2A 131 Arg/Arg (codificado por el genotipo [CC]): En estudios que investigan el impacto de los polimorfismos del receptor Fcy sistemáticamente, se ha demostrado recientemente que los anticuerpos del isotipo IgG1 se unen de hecho con diferentes afinidades a las dos formas alélicas del receptor Fcy IIA, a H131 con una afinidad más alta que a R131. En general, se supone que la afinidad diferencial de los anticuerpos IgG por los alelos del receptor FCGR2A afecta la tasa de activación de los mecanismos efectores y, en consecuencia, la PFS prolongada en pacientes que albergan el alelo del receptor de alta afinidad. Los datos que respaldan esta hipótesis se han proporcionado por informes que muestran que los polimorfismos del receptor de Fcy FCGR2A H131R y FCGR3A F176V (Phe > Val, rs396991) pueden tener un impacto en la eficacia clínica de la terapia con anticuerpos IgG1 basados en Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico. Los pacientes con los genotipos FCGR3A 176 Val/Val y FCGR2A 131 His/His mostraron una tasa de respuesta y una supervivencia libre de progresión significativamente mejor. Los mismos polimorfismos también se han asociado con la tasa de respuesta de pacientes tratados con rituximab (IgG1) con linfomas de células B. En otro estudio, la PFS prolongada después de la terapia con Cetuximab (IgG1) podría asociarse con el genotipo FCGR3A 176 Val/Val. De manera controvertida, existen estudios recientes bien informados que informan que no hay asociación entre los polimorfismos del receptor Fcy y la supervivencia, la tasa de respuesta o la supervivencia libre de progresión para los anticuerpos analizados. En el ensayo BCIRG-006 del Breast Cancer International Research Group (BCIRG), 1218 pacientes se trataron en un estudio aleatorizado con dos grupos experimentales que contienen Trastuzumab y un grupo experimental de control que no es Trastuzumab. Las asociaciones informadas anteriormente entre los polimorfismos del receptor Fcy y la eficacia de Trastuzumab no pudieron confirmarse. Un estudio a largo plazo con 460 pacientes que emplearon rituximab combinado con quimioterapia en linfoma folicular no informó asociación de polimorfismos del receptor Fcy con la supervivencia libre de progresión. En el ensayo REACH con 419 pacientes, donde los pacientes recibieron fludarabina y ciclofosfamida (FC) o rituximab más FC, los polimorfismos FCGR2A y FCGR3A no influyeron significativamente en el resultado. Ensayos recientes con Cetuximab también arrojaron resultados inconsistentes, los que no recomendaron los polimorfismos del receptor Fcy como biomarcadores útiles. Esto puede reflejar diferencias en factores de la población intrínsecos o regímenes de quimioterapia concurrentes.

rs4072037 de MUC1:

MUC1 es una glucoproteína transmembrana de la familia de las mucinas. Las mucinas son proteínas de alto peso molecular que se O-glicosilan en el dominio extracelular N-terminal ampliamente con oligosacáridos y cadenas de n-glicanos. Las mucinas se expresan en la superficie apical de los epitelios que revisten los tractos y conductos respiratorios y gastrointestinales en el hígado, el páncreas y los riñones. Las mucinas transmembrana atraviesan la membrana con una hélice α y proporcionan con sus cadenas de azúcar un revestimiento protector al espacio extracelular. Las mucinas secretadas hacia el espacio extracelular acumulan una capa de gel mucoso que sirve como protección física adicional para el epitelio. La MUC1 transmembrana y las mucinas secretadas MUC5C y MUC6 son las principales mucinas expresadas en el estómago. MUC1 se traduce como una cadena polipeptídica única sujeta a autoescisión. El dominio extracelular N-terminal (MUC1-N) permanece inicialmente no conectado covalentemente al dominio transmembrana/intracitoplasmático (MUC1-C). Este dominio intracitoplasmático sirve como un dominio de señalización que puede ingresar al núcleo y asociarse con varios factores de transcripción para activar la expresión génica directamente. El estrés celular puede conducir a la escisión proteolítica del dominio MUC1-N y MUC1-C mediante un segundo sitio proteolítico. Esto puede observarse, además, en las células cancerosas, donde MUC1 ya no se expresa de manera ordenada en la membrana apical de la célula, pero puede encontrarse sobreexpresada y localizada por toda la célula. La proyección del dominio extracelular (también conocido como CA15-3) hacia el espacio extracelular y la localización intracelular de MUC1-C es la consecuencia. El dominio de señalización intracitoplasmática actúa como un oncogén, por ejemplo, mediante la activación de la señalización de Wnt/ β -catenina y el bloqueo de las vías apoptóticas.

Sin embargo, el dominio extracelular de MUC1 no es solo un componente estructural estático, sino que juega papeles importantes durante los eventos de señalización en la membrana celular. Se ha demostrado que el estado de glicosilación y expresión del dominio extracelular de MUC1 regula las interacciones de las moléculas de señalización de membrana y la matriz extracelular. Se ha informado que la MUC1-N subglicosilada en las células tumorales aumenta la señalización entre las moléculas de membrana como ICAM-1 o E-selectina y la nucleoproteína de MUC1. Además, la expresión de la mucina y el estado de glicosilación parecen enmascarar las moléculas asociadas a la membrana. En las células cancerosas, el enmascaramiento de las proteínas HER2 por expresión de mucina se ha descrito como un posible mecanismo de resistencia a la terapia con Trastuzumab.

El alelo rs4072037 'A' de polimorfismo de MUC1 se ha descrito como un factor de riesgo para la susceptibilidad al cáncer gástrico. Este polimorfismo es un intercambio G->A en el Exón 2, lo que resulta en un corte y empalme alternativo de

MUC1 exactamente en el sitio de escisión del péptido señal predicho de MUC1. La escisión deficiente del péptido señal podría conducir a un patrón de localización o glucosilación de proteína MUC1 aberrante y, en consecuencia, a una función proteica deficiente.

5 En este ensayo clínico de fase IIa, se ha encontrado que el genotipo rs4072037 [AA] se asocia estadísticamente con la población de respondedores. Podría especularse que la forma alélica [AA] subglucosilada o subexpresada de MUC1 permite un mejor acceso de IMAB362 a la molécula objetivo de membrana CLDN18.2 expresada en las células cancerosas, lo que promueve en consecuencia la eficacia del tratamiento. Esto haría de rs4072037 un biomarcador predictivo.

10

rs1800896 de IL-10:

15 IL-10 es un regulador clave del sistema inmunitario con funciones pleiotrópicas. Se conoce que IL-10 actúa como una citocina inmunosupresora e antiinflamatoria al inhibir la proliferación de células T específicas de antígeno dependiente de macrófagos y la producción de citocinas dependiente de macrófagos por parte de las células T. Sin embargo, también se ha descrito la IL-10 como una citocina inmunoestimuladora, que potencia la diferenciación y el crecimiento de células B, granulocitos y mastocitos, así como también la activación de células NK y células T CD8+. El potencial pleiotrópico de IL-10 se refleja, además, en la expresión generalizada de IL-10 en muchos tipos de células inmunitarias, lo que incluye células Th2, células Treg, células Th3, células T NK, células B, macrófagos y células dendríticas. Esta doble función de IL-10 se refleja en el potencial de promoción tumoral así como también en el potencial de inhibición tumoral: La IL-10 secretada por las células tumorales o las células inmunitarias infiltrantes de tumores como macrófagos permite que las células tumorales escapen de la vigilancia inmunitaria mediante mecanismos que se han aclarado solo en parte. Un mecanismo descrito involucra células Treg que contribuyen a la inducción de tolerancia periférica a través de la expresión de citocinas inmunorreguladoras como IL-10. Otro mecanismo informado es la inhibición de la presentación cruzada de antígenos asociados a tumores por las células dendríticas y, por lo tanto, impide que las células T comiencen una respuesta inmunitaria eficaz contra las células tumorales. Por otro lado, la exposición de células tumorales malignas a la IL-10 conduce a una regulación negativa de las proteínas HLA clase I, lo que resulta en una mayor sensibilidad a la citotoxicidad de las células NK.

20 El polimorfismo del promotor de rs1800896 de IL-10 en la posición (-1082) es de interés ya que el alelo 'G' se ha informado como factor de riesgo de cáncer gástrico y factor de riesgo de cáncer renal. Se ha informado que el alelo 'G' de este polimorfismo se asocia *in vitro* con la expresión disminuida de IL-10 en comparación con el alelo 'A'. En pacientes respondedores de este ensayo clínico de fase IIa, el genotipo [GG] de rs1800896 se sobrerrepresenta, lo que indica posiblemente un nivel de expresión relativa más baja de IL-10. Puede especularse que los pacientes que albergan el genotipo [GG] tienen una menor expresión de IL-10, lo que a su vez puede dificultar que las células tumorales escapen de la vigilancia inmunitaria por uno de los mecanismos descritos anteriormente. De hecho, ninguno de los 12 pacientes respondedores FAS muestra un nivel sérico elevado de IL-10 en comparación con el 22 % de los pacientes no respondedores FAS (6 de 27 medidos). Sin embargo, otros autores afirman que el alelo 'A' se asocia con una disminución de la expresión de la IL-10.

30

35 Debe tenerse en cuenta, además, que las señales de IL-10 a través del mediador intracelular Stat3 y que la activación de Stat3 depende de MUC1-C. Por lo tanto, la interacción funcional de MUC1 e IL-10 podría ser la razón por la cual ambas moléculas demostraron ser candidatos a biomarcadores estadísticamente significativos en este ensayo clínico de fase IIa. Finalmente, FCGR2A se expresa en macrófagos, que a menudo son una fuente importante de IL-10 en el microambiente tumoral. Si estos presuntos candidatos a biomarcadores prevalecen en estudios en curso y futuros, una investigación de la interacción funcional de estos factores puede ser de considerable interés.

40

rs1550117 (DNMT3A):

45 rs1550117 es un SNP en el gen DNMT3A que codifica la enzima ADN (citosina-5)-metiltransferasa 3A que cataliza la transferencia de grupos metilo a estructuras CpG específicas en el ADN lo que induce modificación epigenética. Se ha demostrado que el genotipo [AA] confiere un riesgo aumentado de cáncer gástrico en comparación con [GG] o [GA]. En este estudio [AA] pudo encontrarse solo en un paciente de la población FAS y en ningún paciente de la población PP. Esto puede indicar que [AA] confiere, además, un riesgo de supervivencia, ya que previene el tratamiento de tercera y cuarta línea de los portadores de [AA] en este ensayo clínico de fase IIa. El hallazgo de que [GA] se correlaciona significativamente con el resultado clínico en PP sugiere que este marcador mantiene potencial como biomarcador predictivo para el tratamiento con IMAB362.

50

rs12456284 (SMAD4):

60 rs12456284 es un SNP en el gen SMAD4 que codifica el cotransductor intracelular de señalización de TGFβ/BMP "Madres contra el homólogo decapentapléjico 4". Se ha publicado que el genotipo [GG] disminuyó significativamente el riesgo de cáncer gástrico. La sobrerrepresentación estadísticamente significativa del genotipo heterocigoto [GA] sobre el genotipo [AA] en la población de respondedores FAS sugiere que este genotipo puede servir como biomarcador predictivo. La PFS prolongada de pacientes de la población PP portadora de [GA] es un hecho de respaldo.

65

rs4444903 (EGF):

5 Se observó que el polimorfismo funcional rs4444903 en la región promotora del gen EGF modula los niveles de proteína EGF, se detectaron mayores cantidades de factor EGF en el suero de los portadores [GG]. El alelo G y el genotipo [GG] de este polimorfismo mostraron correlaciones significativas con un riesgo aumentado de cáncer gastrointestinal en un metanálisis.

10 En este ensayo clínico de fase IIa, el genotipo [AA] se sobrerrepresenta significativamente en los respondedores FAS y los pacientes con este genotipo muestran una tendencia hacia la PFS prolongada en la población FAS y PP. Esto podría indicar que el genotipo rs4444903 [AA] es un biomarcador predictivo o de pronóstico.

rs16260 (CDH1):

15 La proteína de adhesión celular Cadherina1 (E-cadherina) es un miembro de la superfamilia de cadherina dependiente de calcio. La pérdida de función se ha involucrado en la progresión del cáncer. Se ha demostrado que el alelo rs16260 [A] en el promotor CDH1 reduce la eficiencia transcripcional de la cadherina1. Además, el alelo -160A de CDH1 se ha descrito como un factor de susceptibilidad para el desarrollo de cáncer gástrico.

20 En este estudio, los portadores del genotipo rs16260 [AA] se sobrerrepresentan estadísticamente en el respondedor FAS. Esto puede sugerir que el genotipo [AA] es un presunto biomarcador predictivo.

rs11615 (ERCC1) y rs396991 (FCGR3A):

25 Los dos SNP rs11615 (ERCC1, proteína de reparación de ADN "reparación por escisión del grupo de complementación cruzada 1") y rs396991 (FCGR3A, receptor III-A de la región FC de la inmunoglobulina gamma de baja afinidad) muestran una correlación de genotipos (ERCC1 [TT], FCGR3A [TG] y [TT]) con PFS prolongada. Esto puede sugerir que estos SNP son biomarcadores predictivos o de pronóstico.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 30 <110> Ganymed Pharmaceuticals AG
- <120> MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA LA PREDICCIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA DE TRATAMIENTOS CONTRA EL CÁNCER Y EL PRONÓSTICO DEL CÁNCER
- 35 <130> 342-85 PCT
- <150> PCT/EP2015/058212
- 40 <151> 2015-04-15
- <160> 78
- <170> PatentIn version 3.5
- 45 <210> 1
- <211> 261
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- 50 <400> 1

ES 2 787 708 T3

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

ES 2 787 708 T3

Met Val Gln Thr Val Gln Thr Arg Tyr Thr Phe Gly Ala Ala Leu Phe
 165 170 175

5 Val Gly Trp Val Ala Gly Gly Leu Thr Leu Ile Gly Gly Val Met Met
 180 185 190

10 Cys Ile Ala Cys Arg Gly Leu Ala Pro Glu Glu Thr Asn Tyr Lys Ala
 195 200 205

15 Val Ser Tyr His Ala Ser Gly His Ser Val Ala Tyr Lys Pro Gly Gly
 210 215 220

20 Phe Lys Ala Ser Thr Gly Phe Gly Ser Asn Thr Lys Asn Lys Lys Ile
 225 230 235 240

25 Tyr Asp Gly Gly Ala Arg Thr Glu Asp Glu Val Gln Ser Tyr Pro Ser
 245 250 255

Lys His Asp Tyr Val
 260

<210> 2
 <211> 261
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 2

35 Met Ser Thr Thr Thr Cys Gln Val Val Ala Phe Leu Leu Ser Ile Leu
 1 5 10 15

40 Gly Leu Ala Gly Cys Ile Ala Ala Thr Gly Met Asp Met Trp Ser Thr
 20 25 30

45 Gln Asp Leu Tyr Asp Asn Pro Val Thr Ser Val Phe Gln Tyr Glu Gly
 35 40 45

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

55 Pro Tyr Phe Thr Ile Leu Gly Leu Pro Ala Met Leu Gln Ala Val Arg
 65 70 75 80

Ala Leu Met Ile Val Gly Ile Val Leu Gly Ala Ile Gly Leu Leu Val
 85 90 95

Ser Ile Phe Ala Leu Lys Cys Ile Arg Ile Gly Ser Met Glu Asp Ser
 100 105 110

ES 2 787 708 T3

Ala Lys Ala Asn Met Thr Leu Thr Ser Gly Ile Met Phe Ile Val Ser
 115 120 125

5 Gly Leu Cys Ala Ile Ala Gly Val Ser Val Phe Ala Asn Met Leu Val
 130 135 140

10 Thr Asn Phe Trp Met Ser Thr Ala Asn Met Tyr Thr Gly Met Gly Gly
 145 150 155 160

15 Met Val Gln Thr Val Gln Thr Arg Tyr Thr Phe Gly Ala Ala Leu Phe
 165 170 175

20 Val Gly Trp Val Ala Gly Gly Leu Thr Leu Ile Gly Gly Val Met Met
 180 185 190

25 Cys Ile Ala Cys Arg Gly Leu Ala Pro Glu Glu Thr Asn Tyr Lys Ala
 195 200 205

30 Val Ser Tyr His Ala Ser Gly His Ser Val Ala Tyr Lys Pro Gly Gly
 210 215 220

35 Phe Lys Ala Ser Thr Gly Phe Gly Ser Asn Thr Lys Asn Lys Lys Ile
 225 230 235 240

40 Tyr Asp Gly Gly Ala Arg Thr Glu Asp Glu Val Gln Ser Tyr Pro Ser
 245 250 255

45 Lys His Asp Tyr Val
 260

50 <210> 3
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3

55 Asp Gln Trp Ser Thr Gln Asp Leu Tyr Asn
 1 5 10

60 <210> 4
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 4

65 Asn Asn Pro Val Thr Ala Val Phe Asn Tyr Gln
 1 5 10
 <210> 5

ES 2 787 708 T3

<211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 5

Ser Thr Gln Asp Leu Tyr Asn Asn Pro Val Thr Ala Val Phe
 1 5 10

10 <210> 6
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <400> 6

Thr Asn Phe Trp Met Ser Thr Ala Asn Met Tyr Thr Gly
 1 5 10

20 <210> 7
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 7

Asp Ser Ala Lys Ala Asn Met Thr Leu Thr Ser Gly Ile
 1 5 10

30 <210> 8
 <211> 55
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <400> 8

Met Asp Gln Trp Ser Thr Gln Asp Leu Tyr Asn Asn Pro Val Thr Ala
 1 5 10 15

Val Phe Asn Tyr Gln Gly Leu Trp Arg Ser Cys Val Arg Glu Ser Ser
 20 25 30

45 Gly Phe Thr Glu Cys Arg Gly Tyr Phe Thr Leu Leu Gly Leu Pro Ala
 35 40 45

50 Met Leu Gln Ala Val Arg Ala
 50 55

55 <210> 9
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

60 <400> 9

Phe Ala Leu Lys Cys Ile Arg Ile Gly Ser Met Glu Asp Ser Ala Lys
 1 5 10 15

65 Ala Asn Met Thr Leu Thr Ser Gly
 20

ES 2 787 708 T3

<210> 10
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5
 <400> 10

Ala Asn Met Leu Val Thr Asn Phe Trp Met Ser Thr Ala Asn Met Tyr
 1 5 10 15
 Thr Gly Met Gly Gly Met Val Gln Thr Val Gln Thr Arg Tyr Thr Phe
 20 25 30
 Gly Ala Ala Leu Phe Val Gly Trp
 35 40

<210> 11
 <211> 153
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20
 <400> 11

Met Asp Gln Trp Ser Thr Gln Asp Leu Tyr Asn Asn Pro Val Thr Ala
 1 5 10 15
 Val Phe Asn Tyr Gln Gly Leu Trp Arg Ser Cys Val Arg Glu Ser Ser
 20 25 30
 Gly Phe Thr Glu Cys Arg Gly Tyr Phe Thr Leu Leu Gly Leu Pro Ala
 35 40 45
 Met Leu Gln Ala Val Arg Ala Leu Met Ile Val Gly Ile Val Leu Gly
 50 55 60
 Ala Ile Gly Leu Leu Val Ser Ile Phe Ala Leu Lys Cys Ile Arg Ile
 65 70 75 80
 Gly Ser Met Glu Asp Ser Ala Lys Ala Asn Met Thr Leu Thr Ser Gly
 85 90 95
 Ile Met Phe Ile Val Ser Gly Leu Cys Ala Ile Ala Gly Val Ser Val
 100 105 110
 Phe Ala Asn Met Leu Val Thr Asn Phe Trp Met Ser Thr Ala Asn Met
 115 120 125
 Tyr Thr Gly Met Gly Gly Met Val Gln Thr Val Gln Thr Arg Tyr Thr
 130 135 140
 Phe Gly Ala Ala Leu Phe Val Gly Trp
 145 150

<210> 12
 <211> 107
 <212> PRT

65

ES 2 787 708 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Traducción de producto de PCR

5

<400> 12

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

<210> 13

<211> 326

35

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Traducción de producto de PCR

40

<400> 13

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

ES 2 787 708 T3

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

5

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 35 40 45

10

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

15

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
 65 70 75 80

20

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
 85 90 95

25

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 100 105 110

30

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

35

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

40

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

45

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

50

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

55

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

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

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

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

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

ES 2 787 708 T3

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 5 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 10 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 15 <210> 14
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> Artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: anticuerpo monoclonal quimérico
 25 <400> 14
 Met Glu Trp Thr Trp Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
 1 5 10 15
 30 Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys
 20 25 30
 35 Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 40 Ser Ser Tyr Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu
 50 55 60
 45 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn
 65 70 75 80
 50 Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
 85 90 95
 55 Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Asp Tyr Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 115 120 125
 55 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 130 135 140

ES 2 787 708 T3

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 145 150 155 160
 5
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 165 170 175
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 180 185 190
 10
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 195 200 205
 15
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 210 215 220
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 225 230 235 240
 20
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 245 250 255
 25
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 260 265 270
 30
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 290 295 300
 35
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 305 310 315 320
 40
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 45
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 50
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380
 55
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 385 390 395 400

ES 2 787 708 T3

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 405 410 415
 5 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 420 425 430
 10 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 435 440 445
 15 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450 455 460
 15 Gly Lys
 465
 <210> 15
 <211> 467
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: anticuerpo monoclonal quimérico
 <400> 15
 30 Met Asp Trp Leu Trp Asn Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
 1 5 10 15
 35 Ile Gln Ala Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys
 20 25 30
 40 Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 45 Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60
 50 Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala
 65 70 75 80
 55 Glu Glu Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser
 85 90 95
 60 Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr
 100 105 110
 65 Tyr Phe Cys Ala Arg Leu Gly Phe Gly Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 115 120 125

ES 2 787 708 T3

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

5

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

10

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

15

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

20

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

25

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

30

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

35

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

40

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

45

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

50

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

55

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

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

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

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

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

ES 2 787 708 T3

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

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

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

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

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

25 Pro Gly Lys
 465

<210> 16
 <211> 465
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: anticuerpo monoclonal quimérico

30 <400> 16

35 Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Phe Ile Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 5 10 15

40 Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg
 20 25 30

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

50 Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

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

60 Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser
 85 90 95

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

ES 2 787 708 T3

Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 115 120 125
 5 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 130 135 140
 10 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 145 150 155 160
 15 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 165 170 175
 20 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 180 185 190
 25 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 195 200 205
 30 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 210 215 220
 35 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 225 230 235 240
 40 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 245 250 255
 45 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 260 265 270
 50 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 275 280 285
 55 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 290 295 300
 60 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 305 310 315 320
 65 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 325 330 335
 70 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 340 345 350
 75 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 355 360 365

ES 2 787 708 T3

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

5

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

10

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

15

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

20

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

25

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

Lys
 465

<210> 17
 <211> 467
 <212> PRT
 <213> Artificial

30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: anticuerpo monoclonal quimérico

35

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

40

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

45

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

50

Thr Ser Tyr Trp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

55

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

Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
 85 90 95

ES 2 787 708 T3

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 5 Tyr Tyr Cys Thr Arg Ser Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly
 115 120 125
 10 Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 130 135 140
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 145 150 155 160
 15 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 165 170 175
 20 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 180 185 190
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 195 200 205
 25 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 210 215 220
 30 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 225 230 235 240
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 245 250 255
 35 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270
 40 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285
 45 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300
 50 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 305 310 315 320
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335
 55 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350

ES 2 787 708 T3

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

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

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

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

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

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

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

30 Pro Gly Lys
 465

<210> 18
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: anticuerpo monoclonal quimérico

40 <400> 18

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

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

50 Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
 35 40 45

55 Asp Tyr Val Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu
 50 55 60

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

ES 2 787 708 T3

Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr
 85 90 95
 5
 Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr
 100 105 110
 Phe Cys Ala Arg Gly Val Leu Leu Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 115 120 125
 10
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 130 135 140
 15
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 145 150 155 160
 20
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 165 170 175
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 180 185 190
 25
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 195 200 205
 30
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 210 215 220
 35
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 225 230 235 240
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 245 250 255
 40
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 260 265 270
 45
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 290 295 300
 50
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 305 310 315 320
 55
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335

ES 2 787 708 T3

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

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

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

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

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

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

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

35 Gly Lys
 465

<210> 19
 <211> 469
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: anticuerpo monoclonal quimérico

<400> 19

45 Met Asp Trp Ile Trp Ile Met Leu His Leu Leu Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15

50 Ile Gln Ser Gln Val His Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Arg Ser
 20 25 30

55 Pro Gly Ser Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Asp Phe Asp Ser Glu Val
 35 40 45

Phe Pro Phe Ala Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Lys Pro Gly His Gly
 50 55 60

ES 2 787 708 T3

Phe Glu Trp Ile Gly Asp Ile Leu Pro Ser Ile Gly Arg Thr Ile Tyr
 65 70 75 80
 5 Gly Glu Lys Phe Glu Asp Lys Ala Thr Leu Asp Ala Asp Thr Val Ser
 85 90 95
 Asn Thr Ala Tyr Leu Glu Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala
 100 105 110
 10 Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Gly Tyr Gly Ala Trp Phe Ala Tyr
 115 120 125
 15 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135 140
 20 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 145 150 155 160
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 165 170 175
 25 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 180 185 190
 30 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 195 200 205
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 210 215 220
 35 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 225 230 235 240
 40 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 245 250 255
 45 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 260 265 270
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285
 50 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 290 295 300
 55 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 305 310 315 320

ES 2 787 708 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

45 Leu Ser Pro Gly Lys
 465

<210> 20
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: anticuerpo monoclonal quimérico

<400> 20

50 Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Leu Met Ser Leu Leu Phe Trp Val Ser
 1 5 10 15

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

Val Thr Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
 35 40 45

ES 2 787 708 T3

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

5

Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg
 65 70 75 80

10

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

15

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

20

Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr
 115 120 125

25

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

30

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

35

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

40

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

45

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

50

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

55

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235 240

<210> 21
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: anticuerpo monoclonal quimérico

<400> 21

Met His Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile

ES 2 787 708 T3

1 Met Glu Phe Gln Thr Gln Val Phe Val Phe Val Leu Leu Trp Leu Ser
 5 Gly Val Asp Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser
 10 Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn
 15 Val Arg Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
 20 Lys Ala Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp
 25 Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 30 Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His Trp
 35 Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 40 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 45 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 50 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 55 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 60 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 <210> 23
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: anticuerpo monoclonal quimérico
 <400> 23

ES 2 787 708 T3

Met Asp Ser Gln Ala Gln Val Leu Met Leu Leu Leu Trp Val Ser
 1 5 10 15

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

10 Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
 35 40 45

15 Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 50 55 60

20 Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg
 65 70 75 80

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

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

35 Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr
 115 120 125

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235 240

55 <210> 24
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Artificial

60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: anticuerpo monoclonal quimérico

<400> 24

ES 2 787 708 T3

Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Leu Met Ser Leu Leu Phe Trp Val Ser
 1 5 10 15

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

10 Val Thr Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
 35 40 45

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

20 Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg
 65 70 75 80

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

30 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr
 100 105 110

35 Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr
 115 120 125

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235 240

55 <210> 25
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> Artificial

60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: anticuerpo monoclonal quimérico

<400> 25

ES 2 787 708 T3

Met Asp Ser Gln Ala Gln Val Leu Ile Leu Leu Leu Trp Val Ser
 1 5 10 15

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

10 Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
 35 40 45

15 Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 50 55 60

20 Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg
 65 70 75 80

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

30 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr
 100 105 110

35 Tyr Cys Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

55 <210> 26
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Artificial

60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: anticuerpo monoclonal quimérico

<400> 26

ES 2 787 708 T3

Met Asp Ser Gln Ala Gln Val Leu Met Leu Leu Leu Trp Val Ser
 1 5 10 15

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

10 Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
 35 40 45

15 Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 50 55 60

20 Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg
 65 70 75 80

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

30 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr
 100 105 110

35 His Cys Gly Gln Gly Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr
 115 120 125

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235 240

<210> 27

<211> 240

<212> PRT

60 <213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: anticuerpo monoclonal quimérico

65 <400> 27

ES 2 787 708 T3

Met Asp Ser Gln Ala Gln Val Leu Met Leu Leu Leu Trp Val Ser
 1 5 10 15

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

10 Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
 35 40 45

15 Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg
 65 70 75 80

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

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

Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr
 115 120 125

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235 240

55 <210> 28
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> Artificial

60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: anticuerpo monoclonal quimérico

<400> 28

ES 2 787 708 T3

Met Glu Ser Gln Thr Leu Val Phe Ile Ser Ile Leu Leu Trp Leu Tyr
 1 5 10 15

5 Gly Ala Asp Gly Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser
 20 25 30

10 Met Ser Val Gly Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn
 35 40 45

15 Val Val Thr Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro
 50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp
 65 70 75 80

20 Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95

25 Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr
 100 105 110

Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 115 120 125

30 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 130 135 140

35 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160

40 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190

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

50 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 210 215 220

55 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230

<210> 29

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial

60

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Traducción del producto de PCR

<400> 29

65

ES 2 787 708 T3

1 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 5 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
 10 Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
 15 Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 20 Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 25 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 30 Ala Arg Tyr Asp Tyr Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 35 Val Thr Val Ser Ala
 <210> 30
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Traducción del producto de PCR
 <400> 30
 40 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 45 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 50 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 55 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 60 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 65 Ala Arg Leu Gly Phe Gly Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 Ser Val Thr Val Ser Ser

ES 2 787 708 T3

<210> 31
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial

5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Traducción del producto de PCR

<400> 31

10
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 20
 Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 25
 Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 30
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 35
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 40
 Ala Arg Ser Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
 100 105 110
 45
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 32
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial

45
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Traducción del producto de PCR

<400> 32

50
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 55
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 60
 Trp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

ES 2 787 708 T3

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

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

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

15 Thr Arg Ser Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 33
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Traducción del producto de PCR

<400> 33

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

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

35 Val Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

40 Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

45 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

50 Ala Arg Gly Val Leu Leu Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

55 Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 34
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Traducción del producto de PCR

65 <400> 34

ES 2 787 708 T3

1 Gln Val His Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Arg Ser Pro Gly Ser
 5 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Asp Phe Asp Ser Glu Val Phe Pro Phe
 10 Ala Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Lys Pro Gly His Gly Phe Glu Trp
 15 Ile Gly Asp Ile Leu Pro Ser Ile Gly Arg Thr Ile Tyr Gly Glu Lys
 20 Phe Glu Asp Lys Ala Thr Leu Asp Ala Asp Thr Val Ser Asn Thr Ala
 25 Tyr Leu Glu Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr
 30 Cys Ala Arg Gly Glu Gly Tyr Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 35 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 <210> 35
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Traducción del producto de PCR
 <400> 35
 40 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
 45 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 50 Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 55 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 60 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
 70 Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
 75 Lys
 80
 85
 90
 95
 100
 105
 110
 115
 120

ES 2 787 708 T3

<210> 36
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Traducción del producto de PCR

<400> 36

10
 15
 20
 25
 30
 35

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

<210> 37
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Traducción del producto de PCR

<400> 37

ES 2 787 708 T3

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

15 Tyr Leu Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

20 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

25 Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Leu
85 90 95

30 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 38

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Traducción del producto de PCR

<400> 38

40

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

45 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

55 Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

60 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

65 Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

70 Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110

75

Lys

<210> 39

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial

80

ES 2 787 708 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Traducción del producto de PCR

<400> 39

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

10
 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30

15
 Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

20
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

25
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

30
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95

35
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 40

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Traducción del producto de PCR

<400> 40

45
 Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
 1 5 10 15

50
 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30

55
 Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

60
 Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

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

70
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
 85 90 95

75
 Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

ES 2 787 708 T3

<210> 41
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Traducción del producto de PCR

<400> 41

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

15 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

25 Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

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

35 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys Gly Gln
 85 90 95

Gly Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

35 Lys

<210> 42
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 45 <223> Descripción de la secuencia artificial: Traducción del producto de PCR

<400> 42

ES 2 787 708 T3

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
 1 5 10 15
 5 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30
 10 Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 15 Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 20 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 25 Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
 100 105 110
 30 Lys
 <210> 43
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Traducción del producto de PCR
 <400> 43
 40 Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly
 1 5 10 15
 45 Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Thr Tyr
 20 25 30
 Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 50 Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 55 Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Lys Ala
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95
 60 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

ES 2 787 708 T3

<210> 44
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Epítopo
 <400> 44
 10
 Met Asp Gln Trp Ser Thr Gln Asp Leu Tyr Asn Asn Pro Val Thr
 1 5 10 15
 <210> 45
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial
 15
 <220>
 <223> Epítopo
 <400> 45
 20
 Ser Thr Gln Asp Leu Tyr Asn Asn Pro Val Thr Ala Val Phe Asn
 1 5 10 15
 <210> 46
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial
 25
 <220>
 <223> Epítopo
 <400> 46
 30
 Leu Tyr Asn Asn Pro Val Thr Ala Val Phe Asn Tyr Gln Gly Leu
 1 5 10 15
 <210> 47
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial
 35
 <220>
 <223> Epítopo
 <400> 47
 40
 Pro Val Thr Ala Val Phe Asn Tyr Gln Gly Leu Trp Arg Ser Cys
 1 5 10 15
 <210> 48
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial
 45
 <220>
 <223> Epítopo
 <400> 48
 50
 <210> 49
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial
 55
 <220>
 <223> Epítopo
 <400> 49
 60
 <210> 50
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial
 65
 <220>
 <223> Epítopo
 <400> 50
 70

ES 2 787 708 T3

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

ES 2 787 708 T3

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
 225 230 235 240
 5 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 245 250 255
 10 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270
 15 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285
 20 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300
 25 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 305 310 315 320
 30 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335
 35 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350
 40 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 355 360 365
 45 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 370 375 380
 50 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 385 390 395 400
 55 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 405 410 415
 60 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 420 425 430
 65 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445
 70 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460
 75 Pro Gly Lys
 465

<210> 52

<211> 51

<212> ADN

60 <213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_característica

65 <222> (26).. (26)

<223> n puede ser C o T

<400> 52
 tgggatggag aagggtggat ccaaangga gaatttctgg gattttccat t 51

5 <210> 53
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (26)..(26)
 <223> n puede ser A o G

15 <400> 53
 cccctaaacc cgcaacagtt gttacnggtt ctggtcatgc aagctctacc c 51

20 <210> 54
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

25 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (26)..(26)
 <223> n puede ser A o G

30 <400> 54
 caacactact aaggcttct tgggangggg aagtagggat aggtaagagg a 51

35 <210> 55
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

40 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (26)..(26)
 <223> n puede ser A o G

45 <400> 55
 aattccacca gcacagccac tcactntgtg ctcatctcac tcctccagca g 51

50 <210> 56
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

55 <220>
 <221> misc_característica
 <222> (26)..(26)
 <223> n puede ser A o G

60 <400> 56
 aggtccagag ccagtggtct tgttnacct gaaagtaatg gctctgggtt g 51

65 <210> 57
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_característica
 <222> (26)..(26)
 <223> n puede ser A o G

<400> 57

ES 2 787 708 T3

cttcagccc caatccaagg gttgtnctg gaacttcca tcagttctc c 51

<210> 58
<211> 51
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_característica

10 <222> (26)..(26)
<223> n puede ser A o C

<400> 58
15 ctagcaactc caggctagag ggtcancgcg tctatgag gcccgggtggg c 51

<210> 59
<211> 51
20 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_característica

25 <222> (26)..(26)
<223> n puede ser C o T

<400> 59
30 atcccgact gaagttcgtg cgcaangtgc cctgggaatt tggcgacgta a 51

<210> 60
<211> 51
35 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_característica

40 <222> (26).. (26)
<223> n puede ser G o T

<400> 60
cggctcctac ttctgcaggg ggcttntgg gagtaaaaat gtgtcttcag a 51

45 <210> 61
<211> 2429
<212> ADN
<213> Homo sapiens

50 <400> 61

ES 2 787 708 T3

	ctcttttcta agcttgtctc ttaaaaccca ctggacgttg gcacagtgtt gggatgacta	60
	tggagaccca aatgtctcag aatgtatgtc ccagaaacct gtggctgctt caaccattga	120
5	cagttttgct gctgctggct tctgcagaca gtcaagctgc agctcccca aaggctgtgc	180
	tgaaacttga gccccctgg atcaacgtgc tccaggagga ctctgtgact ctgacatgcc	240
	agggggctcg cagccctgag agcgactcca ttcagtgggt ccacaatggg aatctcattc	300
10	ccaccacac gcagcccagc tacaggttca aggccaaaca caatgacagc ggggagtaca	360
	cgtgccagac tggccagacc agcctcagcg accctgtgca tctgactgtg ctttccgaat	420
	ggctggtgct ccagaccctt cacctggagt tccaggaggg agaaaccatc atgctgaggt	480
15	gccacagctg gaaggacaag cctctgggtca aggtcacatt cttccagaat ggaaaatccc	540
	agaaattctc ccatttggat cccaccttct ccatcccaca agcaaaccac agtcacagtg	600
20	gtgattacca ctgcacagga aacataggct acacgctgtt ctcatccaag cctgtgacca	660
	tcaactgtcca agtgcccagc atgggcagct cttcaccaat ggggatcatt gtggctgtgg	720
	tcattgcgac tgctgtagca gccattgttg ctgctgtagt ggcctgatc tactgcagga	780
25	aaaagcggat ttcagccaat tccactgatc ctgtgaaggc tgcccaattt gagccacctg	840
	gacgtcaaat gattgccatc agaaagagac aacttgaaga aaccaacaat gactatgaaa	900
	cagctgacgy cggctacatg actctgaacc ccagggcacc tactgacgat gataaaaaca	960
30	tctacctgac tcttcctccc aacgacctg tcaacagtaa taactaaaga gtaacgttat	1020
	gccatgtggt catactctca gcttgcgtgag tggatgacaa aaagagggga attgtaaag	1080
35	gaaaatttaa atggagactg gaaaaatcct gagcaaaaa aaccacctgg cccttagaaa	1140
	tagctttaac tttgcttaaa ctacaaacac aagcaaaact tcacggggtc atactacata	1200
	caagcataag caaaacttaa cttggatcat ttctggtaaa tgcttatggt agaataaga	1260
40	caaccccagc caatcacaag cagcctacta acatataatt aggtgactag ggactttcta	1320
	agaagatacc tacccecaaa aaacaattat gtaattgaaa accaaccgat tgcctttatt	1380
	ttgcttcac attttcccaa taaatacttg cctgtgacat tttgccactg gaacactaaa	1440

ES 2 787 708 T3

5 cttcatgaat tgcgcctcag atttttcctt taacatcttt ttttttttg acagagtctc 1500
 aatctgttac ccaggctgga gtgcagtggg gctatcttgg ctcaactgcaa acccgctcc 1560
 10 caggtttaag cgattctcat gcctcagcct cccagtagct gggattagag gcatgtgcca 1620
 tcatacccag ctaatttttg tattttttat ttttttttt tagtagagac agggtttcgc 1680
 aatggtggcc aggccgatct cgaacttctg gcctctagcg atctgcccgc ctccggcctcc 1740
 15 caaagtgctg ggatgaccag catcagcccc aatgtccagc ctctttaaca tcttctttcc 1800
 tatgccctct ctgtggatcc ctactgctgg tttctgcctt ctccatgctg agaacaaaat 1860
 cacctattca ctgcttatgc agtcggaagc tccagaagaa caaagagccc aattaccaga 1920
 accacattaa gtctccattg ttttgccttg ggatttgaga agagaattag agaggtgagg 1980
 20 atctgggtatt tctctgacta aattcccctt ggggaagacg aagggtgct gcagttccaa 2040
 aagagaagga ctcttccaga gtcatctacc tgagtcccaa agctccctgt cctgaaagcc 2100
 acagacaata tgggtccaaa tgactgactg caccttctgt gcctcagccg ttcttgacat 2160
 caagaatctt ctgttccaca tccacacagc caatacaatt agtcaaacca ctgttattaa 2220
 25 cagatgtagc aacatgagaa acgcttatgt tacaggttac atgagagcaa tcatgtaagt 2280
 ctatatgact tcagaaatgt taaaatagac taacctctaa caacaaatta aaagtgattg 2340
 30 tttcaaggty atgcaattat tgatgacctt ttttattttt ctataatgat catatattac 2400
 ctttgtaata aaacattata accaaaaca 2429

<210> 62
 <211> 317
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 62

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

ES 2 787 708 T3

Leu Ile Pro Thr His Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn
 85 90 95
 5 Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser
 100 105 110
 10 Asp Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr
 115 120 125
 15 Pro His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His
 130 135 140
 20 Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly
 145 150 155 160
 25 Lys Ser Gln Lys Phe Ser His Leu Asp Pro Thr Phe Ser Ile Pro Gln
 165 170 175
 30 Ala Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly
 180 185 190
 35 Tyr Thr Leu Phe Ser Ser Lys Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro
 195 200 205
 40 Ser Met Gly Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile Ile Val Ala Val Val Ile
 210 215 220
 45 Ala Thr Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala Val Val Ala Leu Ile Tyr
 225 230 235 240
 50 Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Ser Thr Asp Pro Val Lys Ala
 245 250 255
 55 Ala Gln Phe Glu Pro Pro Gly Arg Gln Met Ile Ala Ile Arg Lys Arg
 260 265 270
 60 Gln Leu Glu Glu Thr Asn Asn Asp Tyr Glu Thr Ala Asp Gly Gly Tyr
 275 280 285
 65 Met Thr Leu Asn Pro Arg Ala Pro Thr Asp Asp Asp Lys Asn Ile Tyr
 290 295 300
 70 Leu Thr Leu Pro Pro Asn Asp His Val Asn Ser Asn Asn
 305 310 315

<210> 63
 <211> 1193
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 63

ES 2 787 708 T3

cgctccacct ctcaagcagc cagcgcctgc ctgaatctgt tctgccccct ccccacccat 60
 ttcaccacca ccatgacacc ggcacccag tctcctttct tctgctgtct gctcctcaca 120
 5 gtgcttacag ctaccacagc ccctaaaccc gcaacagttg ttacgggttc tggatcatgca 180
 agctctaccc caggtggaga aaaggagact tgggctaccc agagaagttc agtgcccagc 240
 tctactgaga agaatgcttt taattcctct ctggaagatc ccagcaccga ctactaccaa 300
 10 gagctgcaga gagacatttc tgaatgttt ttgcagattt ataaacaagg gggttttctg 360
 ggcctctcca atattaagtt caggccagga tctgtggtgg tacaattgac tctggccttc 420
 cgagaaggta ccatcaatgt ccacgacgtg gagacacagt tcaatcagta taaaacggaa 480
 15 gcagcctctc gatataacct gacgatctca gacgtcagcg tgagtgatgt gccatttctc 540
 ttctctgccc agtctggggc tggggtgcca ggctggggca tcgcgctgct ggtgctggtc 600
 20 tgtgttctgg ttgcgctggc cattgtctat ctcatgctt tggctgtctg tcagtgccgc 660
 cgaaagaact acgggcagct ggacatcttt ccagcccggg atacctacca tcctatgagc 720
 gagtacccca cctaccacac ccatgggagc tatgtgcccc ctagcagtac cgatcgtagc 780
 25 ccctatgaga aggtttctgc aggtaatggt ggcagcagcc tctcttacac aaaccagca 840
 gtggcagcca cttctgcaa cttgtagggg cacgtcggcc gctgagctga gtggccagcc 900
 agtgccattc cactccactc aggttcttca gggccagagc ccctgcaccc tgtttgggct 960
 30 ggtgagctgg gagttcaggt gggctgctca cagcctcctt cagaggcccc accaatttct 1020
 cggacacttc tcagtgtgtg gaagctcatg tgggcccctg agggctcatg cctgggaagt 1080
 35 gttgtggtgg gggctcccag gaggactggc ccagagagcc ctgagatagc ggggatcctg 1140
 aactggactg aataaaacgt ggtctcccac tgcgccaaaa aaaaaaaaaa aaa 1193

<210> 64
 <211> 264
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 64

45 Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Leu Thr
 1 5 10 15
 50 Val Leu Thr Ala Thr Thr Ala Pro Lys Pro Ala Thr Val Val Thr Gly
 20 25 30
 Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly Gly Glu Lys Glu Thr Ser Ala
 35 40 45

ES 2 787 708 T3

Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Ser Ser Thr Glu Lys Asn Ala Phe Asn
 50 55 60
 5 Ser Ser Leu Glu Asp Pro Ser Thr Asp Tyr Tyr Gln Glu Leu Gln Arg
 65 70 75 80
 10 Asp Ile Ser Glu Met Phe Leu Gln Ile Tyr Lys Gln Gly Gly Phe Leu
 85 90 95
 15 Gly Leu Ser Asn Ile Lys Phe Arg Pro Gly Ser Val Val Val Gln Leu
 100 105 110
 20 Thr Leu Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ile Asn Val His Asp Val Glu Thr
 115 120 125
 25 Gln Phe Asn Gln Tyr Lys Thr Glu Ala Ala Ser Arg Tyr Asn Leu Thr
 130 135 140
 30 Ile Ser Asp Val Ser Val Ser Asp Val Pro Phe Pro Phe Ser Ala Gln
 145 150 155 160
 35 Ser Gly Ala Gly Val Pro Gly Trp Gly Ile Ala Leu Leu Val Leu Val
 165 170 175
 40 Cys Val Leu Val Ala Leu Ala Ile Val Tyr Leu Ile Ala Leu Ala Val
 180 185 190
 45 Cys Gln Cys Arg Arg Lys Asn Tyr Gly Gln Leu Asp Ile Phe Pro Ala
 195 200 205
 50 Arg Asp Thr Tyr His Pro Met Ser Glu Tyr Pro Thr Tyr His Thr His
 210 215 220
 55 Gly Arg Tyr Val Pro Pro Ser Ser Thr Asp Arg Ser Pro Tyr Glu Lys
 225 230 235 240
 60 Val Ser Ala Gly Asn Gly Gly Ser Ser Leu Ser Tyr Thr Asn Pro Ala
 245 250 255
 Val Ala Ala Thr Ser Ala Asn Leu
 260
 <210> 65
 <211> 1629
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 65
 60 acacatcagg ggcttgctct tgcaaaacca aaccacaaga cagacttgca aaagaaggca 60

ES 2 787 708 T3

	tgcacagctc agcactgctc tgttgcoctgg tcoctcctgac tgggggtgagg gccagcccag	120
	gccagggcac ccagttctgag aacagctgca cccacttccc aggcaacctg cctaacatgc	180
5	ttcgagatct ccgagatgcc ttcagcagag tgaagacttt ctttcaaatg aaggatcagc	240
	tggacaactt gttgttaaag gagtcocttgc tggaggactt taagggttac ctggggttgc	300
	aagccttgtc tgagatgac cagttttacc tggaggaggt gatgcccac gctgagaacc	360
10	aagaccaga catcaaggcg catgtgaact ccctggggga gaacctgaag accctcaggc	420
	tgaggctacg gcgctgtcat cgatttcttc cctgtgaaa caagagcaag gccgtggagc	480
	aggtgaagaa tgcctttaat aagctccaag agaaaggcat ctacaaagcc atgagtgagt	540
15	ttgacatctt catcaactac atagaagcct acatgacaat gaagatacga aactgagaca	600
	tcagggtggc gactctatag actctaggac ataaattaga ggtctccaaa atcggatctg	660
20	gggctctggg atagctgacc cagccccttg agaaacctta ttgtacctct cttatagaat	720
	atattacc tctgatacct caacccccat ttctatttat ttactgagct tctctgtgaa	780
	cgatttagaa agaagcccaa tattataatt tttttcaata tttattattt tcacctgttt	840
25	ttaagctggt tccatagggt gacacactat ggtatttgag tgttttaaga taaattataa	900
	gttacataag ggaggaaaaa aaatgttctt tggggagcca acagaagctt ccattccaag	960
	cctgaccacg ctttctagct gttgagctgt tttccctgac ctccctctaa tttatcttgt	1020
30	ctctgggctt ggggcttctt aactgctaca aatactctta ggaagagaaa ccagggagcc	1080
	cctttgatga ttaattcacc ttccagtgtc tgggaggat tcccctaacc tcattcccca	1140
35	accacttcat tcttgaagc tgtggccagc ttgttattta taacaacctt aatttggttc	1200
	taggccgggc gcggtggctc acgcctgtaa tcccagcaat ttgggaggct gaggggggtg	1260
	gatcacttga ggtcaggagt tcctaaccag cctgggtcaac atggtgaaac cccgtctcta	1320
40	ctaaaaatac aaaaattagc cgggcatggt ggcgcgcacc tgtaatocca gctacttggg	1380
	aggctgaggc aagagaattg cttgaaccac ggagatggaa gttgcagtga gctgatatca	1440
	tgccctgtc ctccagcctg ggtgacagag caagactctg tctcaaaaa taaaaataa	1500
45	aataaatttg gttctaatag aactcagttt taactagaat ttattcaatt cctctgggaa	1560
	tgttacattg tttgtctgtc ttcatagcag attttaattt tgaataaata aatgtatctt	1620
50	attcacatc	1629

<210> 66

<211> 178

<212> PRT

55 <213> Homo sapiens

<400> 66

ES 2 787 708 T3

	Met	His	Ser	Ser	Ala	Leu	Leu	Cys	Cys	Leu	Val	Leu	Leu	Thr	Gly	Val	
	1				5					10					15		
5	Arg	Ala	Ser	Pro	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Ser	Glu	Asn	Ser	Cys	Thr	His	
				20					25					30			
10	Phe	Pro	Gly	Asn	Leu	Pro	Asn	Met	Leu	Arg	Asp	Leu	Arg	Asp	Ala	Phe	
			35					40					45				
15	Ser	Arg	Val	Lys	Thr	Phe	Phe	Gln	Met	Lys	Asp	Gln	Leu	Asp	Asn	Leu	
		50					55					60					
20	Leu	Leu	Lys	Glu	Ser	Leu	Leu	Glu	Asp	Phe	Lys	Gly	Tyr	Leu	Gly	Cys	
	65					70					75					80	
25	Gln	Ala	Leu	Ser	Glu	Met	Ile	Gln	Phe	Tyr	Leu	Glu	Glu	Val	Met	Pro	
					85					90					95		
30	Gln	Ala	Glu	Asn	Gln	Asp	Pro	Asp	Ile	Lys	Ala	His	Val	Asn	Ser	Leu	
				100					105					110			
35	Gly	Glu	Asn	Leu	Lys	Thr	Leu	Arg	Leu	Arg	Leu	Arg	Arg	Cys	His	Arg	
			115					120					125				
40	Phe	Leu	Pro	Cys	Glu	Asn	Lys	Ser	Lys	Ala	Val	Glu	Gln	Val	Lys	Asn	
		130					135					140					
45	Ala	Phe	Asn	Lys	Leu	Gln	Glu	Lys	Gly	Ile	Tyr	Lys	Ala	Met	Ser	Glu	
	145					150					155					160	
50	Phe	Asp	Ile	Phe	Ile	Asn	Tyr	Ile	Glu	Ala	Tyr	Met	Thr	Met	Lys	Ile	
					165					170					175		
	Arg	Asn															
45	<210> 67																
	<211> 4324																
	<212> ADN																
	<213> Homo sapiens																
50	<400> 67																
	cgggggcggc	gagagcagag	gacgagccgg	gacgcgccgc	cgcgccacca	gggcgcgag										60	
	ccgggcccgc	ccgacccac	cggccatag	gtggagccat	cgaagcccc	accacaggc										120	
55	tgacagaggc	accgttcacc	agagggctca	acaccgggat	ctatgtttaa	gttttaactc										180	
	tcgcctcaa	agaccacgat	aattccttcc	ccaaagccca	gcagccccc	agccccgcgc										240	
	agccccagcc	tcgcctcccg	cgcccatgat	cccgcctatgc	cctccagcgg	ccccggggac										300	

ES 2 787 708 T3

	accagcagct ctgctgcgga gcgggaggag gaccgaaag acggagagga gcaggaggag	360
	ccgctgtgga aggaggagcg ccaagagccc agcaccacgg cacggaaggt ggggcgcct	420
5	gggaggaagc gcaagcacc cccggtgga agcggtgaca cgccaaagga ccctgcggtg	480
	atctccaagt ccccatccat ggcccaggac tcaggcgcct cagagctatt acccaatggg	540
	gacttgaga agcggagtga gcccagcca gaggaggga gccctgctgg ggggcagaag	600
10	ggcggggccc cagcagagg agaggtgca gctgagacc tgctgaagc ctcaagagca	660
	gtgaaaaatg gctgctgcac cccaaggag ggccgaggag cccctgcaga agcgggcaaa	720
	gaacagaagg agaccaacat cgaatccatg aaaatggagg gctcccggg cggctgcgg	780
15	ggtggcttg gctgggagtc cagcctccgt cagcggcca tgccgaggct caccttccag	840
	gcgggggacc cctactacat cagcaagcgc aagcgggacg agtggctggc acgctgaaa	900
20	agggaggctg agaagaaagc caagtcatt gcaggaatga atgctgtgga agaaaaccag	960
	gggcccgggg agtctcagaa ggtggaggag gccagccctc ctgctgtgca gcagcccact	1020
	gaccccgcac cccccactgt ggctaccacg cctgagcccg tggggtccga tgctggggac	1080
25	aagaatgcca ccaaagcagg cgatgacgag ccagagtacg aggacggccg gggctttggc	1140
	attggggagc tgggtggtgg gaaactgagg ggcttctcct ggtggccagg ccgcattgtg	1200
	tcttggtgga tgacgggccc gagccgagca gctgaaggca cccgctgggt catgtggttc	1260
30	ggagacggca aattctcagt ggtgtgtgtt gagaagctga tgccgctgag ctcgttttgc	1320
	agtgcgttcc accagggcac gtacaacaag cagcccatgt accgcaaagc catctacgag	1380
	gtcctgcagg tgccagcag ccgcgcgggg aagctgttcc cggtgtgcca cgacagcgat	1440
35	gagagtgaca ctgccaaagc cgtggaggtg cagaacaagc ccatgattga atgggcccctg	1500
	gggggcttcc agccttctgg ccctaagggc ctggagccac cagaagaaga gaagaatccc	1560
40	tacaaagaag tgtacacgga catgtgggtg gaacctgagg cagctgccta cgcaccacct	1620
	ccaccagcca aaaagccccg gaagagcaca gcggagaagc ccaaggtcaa ggagattatt	1680
	gatgagcgca caagagagcg gctggtgtac gaggtgcggc agaagtgccg gaacattgag	1740
45	gacatctgca tctcctgtgg gagcctcaat gttaccctgg aacccccct cttcgttgga	1800
	ggaatgtgcc aaaactgcaa gaactgcttt ctggagtgtg cgtaccagta cgacgacgac	1860
	ggctaccagt cctactgcac catctgctgt gggggccgtg aggtgctcat gtgcggaac	1920
50	aacaactgct gcaggtgctt ttgctggag tgtgtggacc tcttggtggg gccgggggct	1980
	gccagggcag ccattaagga agaccctgg aactgctaca tgtgcgggca caagggtacc	2040
	tacgggtgct tgccggcggc agaggactgg ccctcccggc tccagatgtt cttcgctaat	2100
55	aaccacgacc aggaatttga ccctccaaag gtttaccac ctgtcccagc tgagaagagg	2160

ES 2 787 708 T3

	aagcccatcc ggggtgctgtc tctctttgat ggaatcgcta cagggctcct ggtgctgaag	2220
	gacttgggca ttcaggtgga ccgctacatt gcctoggagg tgtgtgagga ctccatcacg	2280
5	gtgggcatgg tgcggcacca ggggaagatc atgtacgtcg gggacgtccg cagcgtcaca	2340
	cagaagcata tccaggagtg gggcccatc gatctggtga ttgggggcag tccttgaat	2400
	gaacctcca tcgtcaacct tgctcgcaag ggcctctacg agggcactgg ccggctcttc	2460
10	tttgagttct accgcctcct gcatgatgcg cggcccaagg agggagatga tcgccccttc	2520
	ttctggctct ttgagaatgt ggtggccatg ggcgttagtg acaagagga catctcgcga	2580
	tttctcgagt ccaacctgt gatgattgat gccaaagaag tgtcagctgc acacagggcc	2640
15	cgctacttct ggggtaacct tcccggtatg aacaggccgt tggcatccac tgtgaatgat	2700
	aagctggagc tgcaggagtg tctggagcat ggcaggatag ccaagttcag caaagtgagg	2760
	accattacta cgaggtcaaa ctccataaag cagggcaaag accagcattt tcctgtcttc	2820
20	atgaatgaga aagaggacat cttatggtgc actgaaatgg aaagggtatt tggtttocca	2880
	gtccactata ctgacgtctc caacatgagc cgcttggcga ggcagagact gctgggccgg	2940
	tcatggagcg tgccagtcac ccgccacctc ttcgctccgc tgaaggagta ttttgcgtgt	3000
25	gtgtaaggga catgggggca aactgaggtg ggcacacaaa gttaacaaa caaacaaaa	3060
	acacaaaaa taataaaaa ccaagaacat gaggatggag agaagtatca gcaccagaa	3120
	gagaaaaagg aatttaaac aaaaaccaca gaggcggaaa taccggaggg ctttgccttg	3180
30	cgaaaagggt tggacatcat ctctgattt ttcaatgta ttcttcagtc ctatttaaaa	3240
	acaaaaccaa gtcacctcc cttctctccc cttccctttt ttttcggcca gacctttat	3300
	tttctactct tttcagaggg gttttctggt tgtttgggtt ttgtttcttg ctgtgactga	3360
35	aacaagaagg ttattgcagc aaaaatcagt acaaaaaat agtaacaata ccttgcagag	3420
	gaaagtgagg agagaggaaa aaaggaaatt ctatagaaat ctatatattg ggttgttttt	3480
40	ttttttgttt tttgtttttt ttttttgggt ttttttttt actatatac tttttttgt	3540
	tgtctctagc ctgatcagat aggagcaca gacaggggacg gaaagagaga gacactcagg	3600
	cggcagcatt ccctcccagc cactgagctg tcgtgccagc accattcctg gtcacgcaaa	3660
45	acagaacca gttagcagca gggagacgag aacaccacac aagacattt tctacagtat	3720
	ttcaggtgcc taccacacag gaaacctga agaaaatcag tttctagaag ccgctgttac	3780
	ctcttgttta cagtttatat atatatgata gatatgagat atatataaa aaggtactgt	3840
50	taactactgt acaaccogac ttcataatgg tgctttcaa cagcgagatg agtaaaaaca	3900
	tcagcttcca cgttgccttc tgcgcaaagg gtttcaccaa ggatggagaa agggagacag	3960
	cttgcagatg gcggttctc acggtgggct cttcccttg gtttgaacg aagtgaagga	4020
55	ggagaacttg ggagccaggt tctccctgcc aaaaagggg ctagatgagg tggtcgggcc	4080
	cgtaggacagc tgagagtggg attcatccag actcatgcaa taacccttg attgtttct	4140
60	aaaaggagac tcctcggca agatggcaga gggtagggag tcttcaggcc cagtttctca	4200
	ctttagccaa ttcgagggct ctttgtggtg ggatcagaac taatccagag tgtgggaaag	4260
	tgacagtcaa aacccacct ggagcaaata aaaaacata caaacgtac tggtgctttc	4320
65	ctgt	4324

ES 2 787 708 T3

<210> 68
 <211> 912
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5
 <400> 68

10 Met Pro Ala Met Pro Ser Ser Gly Pro Gly Asp Thr Ser Ser Ser Ala
 1 5 10 15

15 Ala Glu Arg Glu Glu Asp Arg Lys Asp Gly Glu Glu Gln Glu Glu Pro
 20 25 30

20 Arg Gly Lys Glu Glu Arg Gln Glu Pro Ser Thr Thr Ala Arg Lys Val
 35 40 45

25 Gly Arg Pro Gly Arg Lys Arg Lys His Pro Pro Val Glu Ser Gly Asp
 50 55 60

30 Thr Pro Lys Asp Pro Ala Val Ile Ser Lys Ser Pro Ser Met Ala Gln
 65 70 75 80

35 Asp Ser Gly Ala Ser Glu Leu Leu Pro Asn Gly Asp Leu Glu Lys Arg
 85 90 95

40 Ser Glu Pro Gln Pro Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Gly Gln Lys Gly
 100 105 110

45 Gly Ala Pro Ala Glu Gly Glu Gly Ala Ala Glu Thr Leu Pro Glu Ala
 115 120 125

50 Ser Arg Ala Val Glu Asn Gly Cys Cys Thr Pro Lys Glu Gly Arg Gly
 130 135 140

55 Ala Pro Ala Glu Ala Gly Lys Glu Gln Lys Glu Thr Asn Ile Glu Ser
 145 150 155 160

60 Met Lys Met Glu Gly Ser Arg Gly Arg Leu Arg Gly Gly Leu Gly Trp
 165 170 175

ES 2 787 708 T3

Lys Glu Val Tyr Thr Asp Met Trp Val Glu Pro Glu Ala Ala Ala Tyr
 435 440 445
 5
 Ala Pro Pro Pro Pro Ala Lys Lys Pro Arg Lys Ser Thr Ala Glu Lys
 450 455 460
 Pro Lys Val Lys Glu Ile Ile Asp Glu Arg Thr Arg Glu Arg Leu Val
 465 470 475 480
 10
 Tyr Glu Val Arg Gln Lys Cys Arg Asn Ile Glu Asp Ile Cys Ile Ser
 485 490 495
 15
 Cys Gly Ser Leu Asn Val Thr Leu Glu His Pro Leu Phe Val Gly Gly
 500 505 510
 20
 Met Cys Gln Asn Cys Lys Asn Cys Phe Leu Glu Cys Ala Tyr Gln Tyr
 515 520 525
 Asp Asp Asp Gly Tyr Gln Ser Tyr Cys Thr Ile Cys Cys Gly Gly Arg
 530 535 540
 25
 Glu Val Leu Met Cys Gly Asn Asn Asn Cys Cys Arg Cys Phe Cys Val
 545 550 555
 30
 Glu Cys Val Asp Leu Leu Val Gly Pro Gly Ala Ala Gln Ala Ala Ile
 565 570 575
 Lys Glu Asp Pro Trp Asn Cys Tyr Met Cys Gly His Lys Gly Thr Tyr
 580 585 590
 35
 Gly Leu Leu Arg Arg Arg Glu Asp Trp Pro Ser Arg Leu Gln Met Phe
 595 600 605
 40
 Phe Ala Asn Asn His Asp Gln Glu Phe Asp Pro Pro Lys Val Tyr Pro
 610 615 620
 Pro Val Pro Ala Glu Lys Arg Lys Pro Ile Arg Val Leu Ser Leu Phe
 625 630 635 640
 45
 Asp Gly Ile Ala Thr Gly Leu Leu Val Leu Lys Asp Leu Gly Ile Gln
 645 650 655
 50
 Val Asp Arg Tyr Ile Ala Ser Glu Val Cys Glu Asp Ser Ile Thr Val
 660 665 670
 Gly Met Val Arg His Gln Gly Lys Ile Met Tyr Val Gly Asp Val Arg
 675 680 685
 55

ES 2 787 708 T3

Ser Val Thr Gln Lys His Ile Gln Glu Trp Gly Pro Phe Asp Leu Val
 690 695 700
 5
 Ile Gly Gly Ser Pro Cys Asn Asp Leu Ser Ile Val Asn Pro Ala Arg
 705 710 715 720
 10
 Lys Gly Leu Tyr Glu Gly Thr Gly Arg Leu Phe Phe Glu Phe Tyr Arg
 725 730 735
 15
 Leu Leu His Asp Ala Arg Pro Lys Glu Gly Asp Asp Arg Pro Phe Phe
 740 745 750
 20
 Trp Leu Phe Glu Asn Val Val Ala Met Gly Val Ser Asp Lys Arg Asp
 755 760 765
 25
 Ile Ser Arg Phe Leu Glu Ser Asn Pro Val Met Ile Asp Ala Lys Glu
 770 775 780
 30
 Val Ser Ala Ala His Arg Ala Arg Tyr Phe Trp Gly Asn Leu Pro Gly
 785 790 800
 35
 Met Asn Arg Pro Leu Ala Ser Thr Val Asn Asp Lys Leu Glu Leu Gln
 805 810 815
 40
 Glu Cys Leu Glu His Gly Arg Ile Ala Lys Phe Ser Lys Val Arg Thr
 820 825 830
 45
 Ile Thr Thr Arg Ser Asn Ser Ile Lys Gln Gly Lys Asp Gln His Phe
 835 840 845
 50
 Pro Val Phe Met Asn Glu Lys Glu Asp Ile Leu Trp Cys Thr Glu Met
 850 855 860
 55
 Glu Arg Val Phe Gly Phe Pro Val His Tyr Thr Asp Val Ser Asn Met
 865 870 875 880
 60
 Ser Arg Leu Ala Arg Gln Arg Leu Leu Gly Arg Ser Trp Ser Val Pro
 885 890 895
 65
 Val Ile Arg His Leu Phe Ala Pro Leu Lys Glu Tyr Phe Ala Cys Val
 900 905 910

<210> 69
 <211> 8789
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 69

ES 2 787 708 T3

	atgctcagtg gcttctcgac aagttggcag caacaacacg gccctggtcg tegtccgcgc	60
	tgcggtaacg gagcggtttg ggtggcggag cctgcgttcg cgccttcccg ctctcctcgg	120
5	gaggcccttc ctgctctccc ctaggctccg cggccgcccga gggggtggga gcgggtgagg	180
	ggagccaggc gcccaagcag agagggcccc cgcgcagggg cggcccggga gctcagggcg	240
	gtccggcccc cgcgggcagc ggcgcggcgc tgaggagggg cggcctggcc gggacgcctc	300
10	ggggcggggg ccgaggagct ctccgggccg ccggggaaag ctacggggcc ggtgcgtccg	360
	cggaccagca gcgcgggaga gcggactccc ctgccaccg cccgagcccga ggttatcctg	420
	aatacatgtc taacaatttt ccttgcaacg ttagctgttg ttttcoactg tttccaaagg	480
15	atcaaaattg ctccagaaat tggagacata tttgatttaa aaggaaaaac ttgaacaaat	540
	ggacaatatg tctattacga atacaccaac aagtaatgat gcctgtctga gcattgtgca	600
20	tagtttgatg tgccatagac aagtgggaga gagtgaaca tttgcaaaaa gagcaattga	660
	aagtttggtg aagaagctga aggagaaaaa agatgaattg gattctttaa taacagctat	720
	aactacaaat ggagctcadc ctagtaaatg tgttaccata cagagaacat tggatgggag	780
25	gcttcaggtg gctggtcgga aaggatttcc tcatgtgatc tatgcccgtc tctggaggtg	840
	gcctgatctt cacaaaaatg aactaaaaca tgtaaataat tgcagtatg cgtttgactt	900
	aaaatgtgat agtgtctgtg tgaatccata tcaactacgaa cgagttgtat cacctggaat	960
30	tgatctctca ggattaacac tgcagagtaa tgctccatca agtatgatgg tgaaggatga	1020
	atatgtgcat gactttgagg gacagccatc gttgtccact gaaggacatt caattcaaac	1080
	catccagcat ccaccaagta atcgtgcadc gacagagaca tacagcacc cagctctggt	1140
35	agccccatct gagtctaatt ctaccagcac tgccaacttt cccaacattc ctgtggcttc	1200
	cacaagtcag cctgccagta tactgggggg cagccatagt gaaggactgt tgcagatagc	1260
40	atcagggcct cagccaggac agcagcagaa tggatttact ggtcagccag ctacttacca	1320
	tcataacagc actaccacct ggactggaag taggactgca ccatacacac ctaatttgcc	1380
	tcaccaccaa aacggccadc ttcagcacca ccgcctatg ccgccccadc ccggacatta	1440
45	ctggcctggt cacaatgagc ttgcattcca gcctcccatt tccaatcadc ctgctcctga	1500
	gtattggtgt tccattgctt actttgaaat ggatgttcag gtaggagaga catttaagg	1560
	tccttcaagc tgccctattg ttactgttga tggatacgtg gacccttctg gaggagatcg	1620
50	cttttgtttg ggtcaactct ccaatgtcca caggacagaa gccattgaga gagcaaggtt	1680
	gcacataggc aaagggtgtc agttggaatg taaagggtgaa ggtgatgttt gggtcaggtg	1740
	ccttagtgac cacgcggtct ttgtacagag ttactactta gacagagaag ctgggcgtgc	1800
55	acctggagat gctgttcata agatctaccc aagtgcata ataaaggctt ttgatttgcg	1860

ES 2 787 708 T3

	tcagtgtcat cgacagatgc agcagcaggc ggctactgca caagctgcag cagctgcccc	1920
	ggcagcagcc gtggcaggaa acatccctgg cccaggatca gtaggtggaa tagctccagc	1980
5	tatcagtctg tcagctgctg ctggaattgg tgttgatgac cttcgtcgct tatgcatact	2040
	caggatgagt tttgtgaaag gctggggacc ggattaccca agacagagca tcaaagaaac	2100
	accttgctgg attgaaattc acttacaccg ggcctccag ctcctagacg aagtacttca	2160
10	taccatgccg attgcagacc cacaaccttt agactgaggt cttttaccgt tggggccctt	2220
	aaccttatca ggatggtgga ctacaaaata caatcctggt tataatctga agatatattt	2280
	cacttttggt ctgctttatc ttttcataaa ggggtgaaaa tgtgtttgct gccttgctcc	2340
15	tagcagacag aaactggatt aaaacaattt ttttttccct cttcagaact tgtcaggcat	2400
	ggctcagagc ttgaagatta ggagaaacac attccttatta attcttcacc tgttatgtat	2460
	gaaggaatca ttccagtgct agaaaattta gccctttaa acgtcttaga gccttttacc	2520
20	tgcagaacat cgatatgtat atcattctac agaataatcc agtattgctg attttaaagg	2580
	cagagaagtt ctcaaagtta attcacctat gttattttgt gtacaagttg ttattggtga	2640
	acatacttca aaaataatgt gccatgtggg tgagttaatt ttaccaagag taactttact	2700
25	ctgtgtttaa aaagtaagtt aataatgtat tgtaatcttt catccaaaat attttttgca	2760
	agttatatta gtgaagatgg tttcaattca gattgtcttg caacttcagt tttatttttg	2820
	ccaaggcaaa aaactcttaa tctgtgtgta tattgagaat cccttaaaat taccagacia	2880
30	aaaaatttaa aattacgttt gttattccta gtggatgact gttgatgaag tatacttttc	2940
	ccctgttaa cagtagttgt attcctctgt atttctaggc acaaggttg ttgctaagaa	3000
35	gcctataaga ggaatttctt ttccttcatt catagggaaa ggttttgat tttttaaacc	3060
	actaaaagca gcgctactct acctaattgc tcaactgtct gcaaaggtgg caatgcttaa	3120
	actaaataat gaataaactg aatattttgg aaactgctaa attctatgtt aaatactgtg	3180
40	cagaataatg gaaacattac agttcataat aggtagtttg gatatttttg tacttgattt	3240
	gatgtgactt tttttggtat aatgttttaa tcatgtatgt tatgatattg tttaaaattc	3300
	agtttttgta tcttggggca agactgcaaa cttttttata tcttttggtt attctaagcc	3360
45	ctttgccatc aatgatcata tcaattggca gtgactttgt atagagaatt taagtagaaa	3420
	agttgcagat gtattgactg taccacagac acaatatgta tgctttttac cttagctgta	3480
	gcataaataa aactgaatct caacatacaa agttgaattc taggtttgat ttttaagatt	3540
50	tttttttct tttgcacttt tgagtccaat ctcagtgatg aggtaccttc tactaaatga	3600
	caggcaacag ccagttctat tgggcagctt tgtttttttc cctcacactc taccgggact	3660
	tccccatgga cattgtgtat catgtgtaga gttggttttt tttttttta atttttattt	3720
55	tactatagca gaaatagacc tgattatcta caagatgata aatagattgt ctacaggata	3780

ES 2 787 708 T3

	aatagtatga aataaaatca aggattatct ttcagatgtg tttacttttg cctggagaac	3840
	ttttagctat agaaacactt gtgtgatgat agtcctcctt atatcacctg gaatgaacac	3900
5	agcttctact gccttgctca gaaggtcttt taaatagacc atcctagaaa ccaactgagtt	3960
	tgcttatttc tgtgatttaa acatagatct tgatccaagc tacatgactt ttgtctttaa	4020
	ataacttata taccacctca tttgtactct tgattactta caaattcttt cagtaaacac	4080
10	ctaattttct tctgtaaaag tttggtgatt taagttttat tggcagtttt ataaaaagac	4140
	atcttctcta gaaattgcta actttaggtc cattttactg tgaatgagga ataggagtga	4200
	gtttttagaat aacagatttt taaaaatcca gatgatttga ttaaaacctt aatcatacat	4260
15	tgacataaatt cattgcttct tttttttgag atatggagtc ttgctgtggt gcccaggcag	4320
	gagtgacagt gtatgatctc agctcactgc aacctctgcc tcccgggttc aactgattct	4380
	cctgcctcag cctccctggt agctaggatt acaggtgccc gccaccatgc ctggctaact	4440
20	tttgtagttt tagtagagac ggggttttgc ctggtggcca ggctggtctt gaactcctga	4500
	cctcaagtga tccatccacc ttggcctccc aaagtgctgg gattacgggc gtgagccact	4560
	gtccctggcc tcattgttcc cttttctact ttaaggaaag ttttcatggt taatcatctg	4620
25	gggaaagtat gtgaaaaata tttgttaaga agtatctctt tggagccaag ccacctgtct	4680
	tggtttcttt ctactaagag ccataaagta tagaaatact tctagttggt aagtgettat	4740
30	atgtgtacct agatttagtc acacgctttt gagaaaacat ctagtatggt atgatcagct	4800
	atcctgaga gcttggttgt taatctatat ttctatttct tagtggtagt catctttgat	4860
	gaataagact aaagattctc acaggtttaa aattttatgt ctactttaag ggtaaaatta	4920
35	tgaggttatg gttctgggtg ggttttctct agctaattca tatctcaaag agtctcaaaa	4980
	tgttgaattt cagtgcaagc tgaatgagag atgagccatg tacaccacc gtaagacctc	5040
	attccatggt tgtccagtgc ctttcagtgc attatcaaag ggaatccttc atgggtgtgc	5100
40	ctttattttc cggggagtag atcgtgggat atagtctata tcatttttaa tagtttaccg	5160
	cccctggtat acaaagataa tgacaataaa tcaactgccat ataaccttgc tttttccaga	5220
	aacatggctg ttttgtattg ctgtaaccac taaatagggt gcctatacca ttctctctgt	5280
45	gaacagtgca gatttacagc ttgcatggtc tggcttaagg agagccatac ttgagacatg	5340
	tgagtaaaact gaactcatat tagctgtgct gcatttcaga cttaaaatcc atttttgtgg	5400
50	ggcaggggtg ggtgtgtaaa ggggggtggt tgtaatacaa gttgaaggca aaataaaatg	5460
	tcctgtctcc cagatgatat acatcttatt atttttaaag tttattgcta attgtaggaa	5520
	ggtgagttgc aggtatcttt gactatggtc atctgggaa ggaaaatttt acattttact	5580
55	attaatgctc cttaagtgtc tatggagggt aaagaataaa atggtaaatg tttctgtgcc	5640

ES 2 787 708 T3

	tggtttgatg gtaactggtt aatagttact caccatttta tgcagagtca cattaagtca	5700
	caccctttct gagagccttt tgggagaagc agttttattc tctgagtgga acagagttct	5760
5	ttttgtgat aatttctagt ttgctccctt cgttattgcc aactttactg gcattttatt	5820
	taatgatagc agattgggaa aatggcaaat ttaggttacg gaggtaaatg agtatatgaa	5880
	agcaattacc tctaaagcca gttaacaatt atttttagg tggggtacac tcagcttaa	5940
10	gtaatgcatt ttttttccc gtaaaggcag aatccatctt gttgcagata gctatctaaa	6000
	taatctcata tctcttttg caaagactac agagaatagg ctatgacaat cttgttcaag	6060
	cctttccatt tttttccctg ataactaagt aatttctttg aacataccea gaagtatgta	6120
15	aaaagtccat ggccttattc atocacaaag tggcatccta ggcccagcct tatccctagc	6180
	agttgtocca gtgctgctag gttgcttacc ttgtttatct ggaatcactg tggagtgaaa	6240
	ttttccacat catccagaat tgcccttattt aagaagtaaa acgttttaac ttttagcctt	6300
20	tttttgggtg agttatttaa tatgtatacc agaggatata ctatagtgta acatttcttt	6360
	ctgtgcttgg ctatctttgt ggacttcagg ggcttctaaa acagacagga ctgtgttggc	6420
	tttactaaat ggtctgagac agctatgggt ttgaattttt agtttttttt ttttaacca	6480
25	cttcccctcc tgggtctctc cctctctgat aattaccatt catatgtgag tgttagtgtg	6540
	cctcctttta gcattttctt ctctctcttc tgattcttca tttctgactg cctaggcaag	6600
	gaaaccagat aaccaaactt actagaacgt tctttaaaac acaagtacaa actctgggac	6660
30	aggaccaag acactttcct gtgaagtgtc gaaaagacc tcattgtatt ggcatttgat	6720
	atcagtttga tgtagcttag agtgcttctt gattcttget gagtttcagg tagttgagat	6780
	agagagaagt gagtcatatt catattttcc cccttagaat aatattttga aaggtttcat	6840
35	tgcttccact tgaatgctgc tcttacaaaa actggggtta caagggttac taaattagca	6900
	tcagtagcca gaggcaatac cgttgtctgg aggacaccag caaacaacac acaacaaagc	6960
40	aaaacaaacc ttgggaaact aaggccattt gttttgtttt ggtgtcccct ttgaagccct	7020
	gccttctggc cttactcctg tacagatatt ttgacctat aggtgccttt atgagaattg	7080
	agggtctgac atcctgcccc aaggagtgc taaagtaatt gctagtgttt tcagggattt	7140
45	taacatcaga ctggaatgaa tgaatgaaac tttttgtcct ttttttttct gtttttttt	7200
	ttctaagtga gtaaggacta aggaaaacct ttggtgaaga caatcattc tctctgttga	7260
	tgtggatact tttcacaccg tttattttaa tgctttctca ataggtccag agccagtgtt	7320
50	cttgttcaac ctgaaagtaa tggctctggg ttgggccaga cagttgcact ctctagtttg	7380
	ccctctgcca caaatttgat gtgtgacctt tgggcaagtc atttatcttc tctgggcctt	7440
	agttgcctca tctgtaaaat gagggagtgt gagtagatta attattccag ctctgaaatt	7500
55	ctaagtgacc ttggctaoc tgcagcagtt ttggatttct tccttatctt tgttctgctg	7560

ES 2 787 708 T3

5 tttgaggggg ctttttactt atttccatgt tattcaaagg agactaggct tgatatttta 7620
 ttactgttct tttatggaca aaaggttaca tagtatgccc ttaagactta attttaacca 7680
 aaggcctagc accaccttag gggctgcaat aaacacttaa cgcgcgtgcg cacgcgcgcg 7740
 cgcacacaca cacacacaca cacacacaca cacaggtcag agtttaaggc tttcgagtca 7800
 10 tgacattcta gcttttgaat tgcgtgcaca cacacacgca cgcacacact ctggtcagag 7860
 tttattaagg ctttcgagtc atgacattat agcttttgag ttggtgtgtg tgacaccacc 7920
 ctccctaagt gtgtgtgctt gtaatTTTTT ttttcagtga aaatggattg aaaacctgtt 7980
 15 gttaatgctt agtgatatta tgctcaaaac aaggaaattc ccttgaaccg tgtcaattaa 8040
 actggtttat atgactcaag aaaaacaatac cagtagatga ttattaactt tattcttggc 8100
 tcttttttag tccattttga ttaagtgact tttggctgga tcattcagag ctctcttcta 8160
 20 gcctaccctt ggatgagtac aattaatgaa attcatattt tcaaggacct gggagccttc 8220
 cttggggctg ggttgagggt ggggggttgg ggagtcctgg tagaggccag ctttgtggtg 8280
 gctggagagg aagggatgaa accagctgct gttgcaaagg ctgcttgtca ttgatagaag 8340
 25 gactcacggg cttggattga ttaagactaa acatggagtt ggcaaacttt cttcaagtat 8400
 tgagttctgt tcaatgcatt ggacatgtga ttaagggaa aagtgtgaat gcttatagat 8460
 gatgaaaacc tgggtggctg cagagcccag tttagaagaa gtgagttggg ggttggggac 8520
 30 agatttggtg gtggtatttc ccaactgttt cctcccctaa attcagagga atgcagctat 8580
 gccagaagcc agagaagagc cactcgtagc ttctgctttg gggacaactg gtcagttgaa 8640
 35 agtoccagga gttcctttgt ggctttctgt atacttttgc ctggttaaag tctgtggcta 8700
 aaaaatagtc gaacctttct tgagaactct gtaacaaagt atgtttttga ttaaaagaga 8760
 aagccaacta aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 8789

40 <210> 70
 <211> 552
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45 <400> 70

Met Asp Asn Met Ser Ile Thr Asn Thr Pro Thr Ser Asn Asp Ala Cys
 1 5 10 15

50 Leu Ser Ile Val His Ser Leu Met Cys His Arg Gln Gly Gly Glu Ser
 20 25 30

55 Glu Thr Phe Ala Lys Arg Ala Ile Glu Ser Leu Val Lys Lys Leu Lys
 35 40 45

ES 2 787 708 T3

Glu Lys Lys Asp Glu Leu Asp Ser Leu Ile Thr Ala Ile Thr Thr Asn
 50 55 60

5
 Gly Ala His Pro Ser Lys Cys Val Thr Ile Gln Arg Thr Leu Asp Gly
 65 70 75 80

10
 Arg Leu Gln Val Ala Gly Arg Lys Gly Phe Pro His Val Ile Tyr Ala
 85 90 95

15
 Arg Leu Trp Arg Trp Pro Asp Leu His Lys Asn Glu Leu Lys His Val
 100 105 110

20
 Lys Tyr Cys Gln Tyr Ala Phe Asp Leu Lys Cys Asp Ser Val Cys Val
 115 120 125

25
 Asn Pro Tyr His Tyr Glu Arg Val Val Ser Pro Gly Ile Asp Leu Ser
 130 135 140

30
 Gly Leu Thr Leu Gln Ser Asn Ala Pro Ser Ser Met Met Val Lys Asp
 145 150 155 160

35
 Glu Tyr Val His Asp Phe Glu Gly Gln Pro Ser Leu Ser Thr Glu Gly
 165 170 175

40
 His Ser Ile Gln Thr Ile Gln His Pro Pro Ser Asn Arg Ala Ser Thr
 180 185 190

45
 Glu Thr Tyr Ser Thr Pro Ala Leu Leu Ala Pro Ser Glu Ser Asn Ala
 195 200 205

50
 Thr Ser Thr Ala Asn Phe Pro Asn Ile Pro Val Ala Ser Thr Ser Gln
 210 215 220

55
 Pro Ala Ser Ile Leu Gly Gly Ser His Ser Glu Gly Leu Leu Gln Ile
 225 230 235 240

60
 Ala Ser Gly Pro Gln Pro Gly Gln Gln Gln Asn Gly Phe Thr Gly Gln
 245 250 255

65
 Pro Ala Thr Tyr His His Asn Ser Thr Thr Thr Trp Thr Gly Ser Arg
 260 265 270

70
 Thr Ala Pro Tyr Thr Pro Asn Leu Pro His His Gln Asn Gly His Leu
 275 280 285

75
 Gln His His Pro Pro Met Pro Pro His Pro Gly His Tyr Trp Pro Val
 290 295 300

ES 2 787 708 T3

His Asn Glu Leu Ala Phe Gln Pro Pro Ile Ser Asn His Pro Ala Pro
 305 310 315 320

5
 Glu Tyr Trp Cys Ser Ile Ala Tyr Phe Glu Met Asp Val Gln Val Gly
 325 330 335

10
 Glu Thr Phe Lys Val Pro Ser Ser Cys Pro Ile Val Thr Val Asp Gly
 340 345 350

15
 Tyr Val Asp Pro Ser Gly Gly Asp Arg Phe Cys Leu Gly Gln Leu Ser
 355 360 365

20
 Asn Val His Arg Thr Glu Ala Ile Glu Arg Ala Arg Leu His Ile Gly
 370 375 380

25
 Lys Gly Val Gln Leu Glu Cys Lys Gly Glu Gly Asp Val Trp Val Arg
 385 390 395 400

30
 Cys Leu Ser Asp His Ala Val Phe Val Gln Ser Tyr Tyr Leu Asp Arg
 405 410 415

35
 Glu Ala Gly Arg Ala Pro Gly Asp Ala Val His Lys Ile Tyr Pro Ser
 420 425 430

40
 Ala Tyr Ile Lys Val Phe Asp Leu Arg Gln Cys His Arg Gln Met Gln
 435 440 445

45
 Gln Gln Ala Ala Thr Ala Gln Ala Ala Ala Ala Ala Gln Ala Ala Ala
 450 455 460

50
 Val Ala Gly Asn Ile Pro Gly Pro Gly Ser Val Gly Gly Ile Ala Pro
 465 470 475 480

55
 Ala Ile Ser Leu Ser Ala Ala Ala Gly Ile Gly Val Asp Asp Leu Arg
 485 490 495

60
 Arg Leu Cys Ile Leu Arg Met Ser Phe Val Lys Gly Trp Gly Pro Asp
 500 505 510

65
 Tyr Pro Arg Gln Ser Ile Lys Glu Thr Pro Cys Trp Ile Glu Ile His
 515 520 525

70
 Leu His Arg Ala Leu Gln Leu Leu Asp Glu Val Leu His Thr Met Pro
 530 535 540

75
 Ile Ala Asp Pro Gln Pro Leu Asp
 545 550

<210> 71
 <211> 5477
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 71

ES 2 787 708 T3

	aaaaagagaa actggttggga gaggaatcgt atctccatat ttcttctttc agccccaatc	60
	caagggttgt agctggaact ttccatcagt tcttcctttc tttttcctct ctaagccttt	120
5	gccttgctct gtcacagtga agtcagccag agcagggctg ttaaactctg tgaaatttgt	180
	cataaggggtg tcaggtattt cttactggct tccaaagaaa catagataaa gaaatctttc	240
	ctgtggcttc ccttggcagg ctgcattcag aaggtctctc agttgaagaa agagcttggg	300
10	ggacaacagc acaacaggag agtaaaagat gccccagggc tgaggcctcc gctcaggcag	360
	ccgcatctgg ggtcaatcat actcaccttg cccgggccat gctccagcaa aatcaagctg	420
	ttttcttttg aaagttcaaa ctcatcaaga ttatgctgct cactcttacc attctgttgc	480
15	cagtagtttc aaaatttagt tttgttagtc tctcagcacc gcagcactgg agctgtcctg	540
	aaggtactct cgcaggaaat ggaattcta cttgtgtggg tcctgcaccc ttcttaattt	600
20	tctcccatgg aaatagtatc tttaggattg acacagaagg aaccaattat gagcaattgg	660
	tggtggatgc tggtgtctca gtgatcatgg attttcatta taatgagaaa agaactctatt	720
	gggtggattt agaaagacaa cttttgcaaa gagtttttct gaatgggtca aggcaagaga	780
25	gagtatgtaa tatagagaaa aatgtttctg gaatggcaat aaattggata aatgaagaag	840
	ttatattggtc aaatcaacag gaaggaatca ttacagtaac agatatgaaa ggaaataatt	900
	cccacattct ttttaagtgc ttaaaatatac ctgcaaatgt agcagttgat ccagtagaaa	960
30	ggtttatatt ttggtcttca gaggtggctg gaagccttta tagagcagat ctcgatgggtg	1020
	tgggagtгаа ggctctgttg gagacatcag agaaaataac agctgtgtca ttggatgtgc	1080
35	ttgataagcg gctgttttgg attcagtaca acagagaagg aagcaattct cttatattgct	1140
	cctgtgatta tgatggaggt tctgtccaca ttagtaaaaca tccaacacag cataatattgt	1200
	ttgcaatgtc cctttttggt gaccgtatct tctattcaac atggaaaatg aagacaattt	1260
40	ggatagccaa caaacacact ggaaaggaca tggttagaat taacctccat tcatcatttg	1320
	taccacttgg tgaactgaaa gtagtgcatc cacttgcaca acccaaggca gaagatgaca	1380
	cttgggagcc tgagcagaaa ctttgcaaat tgaggaaagg aaactgcagc agcactgtgt	1440
45	gtgggcaaga cctccagtca cacttgtgca tgtgtgcaga gggatacgcc ctaagtcgag	1500
	accggaagta ctgtgaagat gttaatgaat gtgctttttg gaatcatggc tgtactcttg	1560
	ggtgtaaaaa caccctgga tcctattact gcacgtgcc tgtaggattt gttctgcttc	1620
50	ctgatgggaa acgatgtcat caacttgttt cctgtccacg caatgtgtct gaatgcagcc	1680

ES 2 787 708 T3

	atgactgtgt tctgacatca gaaggtccct tatgtttctg tcctgaaggc tcagtgcctg	1740
	agagagatgg gaaaacatgt agcggttggt cctcaccoga taatggtgga tgtagccagc	1800
5	tctgcgttcc tcttagccca gtatcctggg aatgtgattg ctttcctggg tatgacctac	1860
	aactggatga aaaaagctgt gcagcttcag gaccacaacc atttttgctg tttgccatt	1920
	ctcaagatat tcgacacatg cattttgatg gaacagacta tggaaactctg ctcagccagc	1980
10	agatgggaat ggtttatgcc ctagatcatg accctgtgga aaataagata tactttgccc	2040
	atacagccct gaagtggata gagagagcta atatggatgg tcccagcga gaaaggctta	2100
	ttgaggaagg agtagatgtg ccagaaggtc ttgctgtgga ctggattggc cgtagattct	2160
15	attggacaga cagagggaaa tctctgattg gaaggagtga tttaaatggg aaacgttcca	2220
	aaataatcac taaggagaac atctctcaac cacgaggaat tgctgttcat ccaatggcca	2280
	agagattatt ctggactgat acagggatta atccacgaat tgaaagtctt tccctccaag	2340
20	gccttggccg tctggttata gccagctctg atctaactctg gcccagtgga ataacgattg	2400
	acttcttaac tgacaagttg tactggtgcg atgccaagca gtctgtgatt gaaatggcca	2460
	atctggatgg ttcaaaacgc cgaagactta cccagaatga tgtaggtcac ccatttgctg	2520
25	tagcagtgtt tgaggattat gtgtggttct cagattgggc tatgccatca gtaatgagag	2580
	taacaagag gactggcaaa gatagagtac gtctccaagg cagcatgctg aagccctcat	2640
30	cactggtgtg ggttcatcca ttggcaaaac caggagcaga tccttgctta tatcaaaacg	2700
	gaggctgtga acatatttgc aaaaagaggc ttggaactgc ttggtgttcg tgctcgtgaag	2760
	gttttatgaa agcctcagat gggaaaacgt gtctggctct ggatggctcat cagctgttgg	2820
35	caggtggtga agttgatcta aagaaccaag taacaccatt ggacatcttg tccaagacta	2880
	gagtgtcaga agataacatt acagaatctc aacacatgct agtggctgaa atcatggtgt	2940
	cagatcaaga tgactgtgct cctgtgggat gcagcatgta tgctcgggtg atttcagagg	3000
40	gagaggatgc cacatgtcag tgtttgaaag gatttgctgg ggatggaaa ctatgttctg	3060
	atatagatga atgtgagatg ggtgtcccag tgtgcccccc tgctcctcc aagtgcata	3120
	acaccgaagg tggttatgtc tgccggtgct cagaaggcta ccaaggagat gggattcact	3180
45	gtcttgactc tactccaccc cctcacctca gggaagatga ccaccactat tccgtaagaa	3240
	atagtgactc tgaatgtccc ctgtcccacg atgggtactg cctccatgat ggtgtgtgca	3300
50	tgtatattga agcattggac aagtatgcat gcaactgtgt tgttggctac atcggggagc	3360
	gatgtcagta ccgagacctg aagtggggg aactgcgccca cgctggccac gggcagcagc	3420
	agaaggtcat cgtggtggct gtctgcgtgg tgggtgcttgt catgtgctc ctctgagcc	3480
55	tgtggggggc ccaactactac aggactcaga agctgctatc gaaaaacca aagaatcctt	3540

ES 2 787 708 T3

	atgaggagtc gagcagagat gtgaggagtc gcaggcctgc tgacactgag gatgggatgt	3600
	cctcttgccc toaaccttgg tttgtggtta taaaagaaca ccaagacctc aagaatgggg	3660
5	gtcaaccagt ggctggtgag gatggccagg cagcagatgg gtcaatgcaa ccaacttcat	3720
	ggaggcagga gccccagtta tgtggaatgg gcacagagca aggetgctgg attccagtat	3780
	ccagtataa gggctcctgt ccccaggtaa tggagcgaag ctttcatatg ccctcctatg	3840
10	ggacacagac ccttgaaggg ggtgtcgaga agccccattc tctcctatca gtaaacccat	3900
	tatggcaaca aagggccctg gaccaccac accaaatgga gctgactcag tgaaaactgg	3960
	aattaaagg aaagtcaaga agaatgaact atgtcgatgc acagtatctt ttctttcaa	4020
15	agtagagcaa aactataggt tttggttcca caatctctac gactaatcac ctactcaatg	4080
	cctggagaca gatacgtagt tgtgcttttg tttgctcttt taagcagtct cactgcagtc	4140
	ttatttccaa gtaagagtac tgggagaatc actaggtaac ttattagaaa cccaaattgg	4200
20	gacaacagtg ctttgtaaat tgtgttgtct tcagcagtc atacaaatag atttttgttt	4260
	ttgttgttcc tgcagcccca gaagaaatta ggggttaaag cagacagtc cactggtttg	4320
	gtcagttaca aagtaatttc tttgatctgg acagaacatt tatatcagtt tcatgaaatg	4380
25	attggaatat tacaataocg ttaagataca gtgtaggcat ttaactcctc attggcgtgg	4440
	tccatgctga tgattttgca aaatgagttg tgatgaatca atgaaaaatg taatttagaa	4500
	actgatttct tcagaattag atggcttatt ttttaaaata tttgaatgaa aacattttat	4560
30	ttttaaata ttacacagga ggcttcggag tttcttagtc attactgtcc ttttcccta	4620
	cagaattttc cctcttggtg tgattgcaca gaatttgtat gtattttcag ttacaagatt	4680
35	gtaagtaaat tgcttgattt gttttcatta tagacaacga tgaatttctt ctaattattt	4740
	aaataaaatc accaaaaaca taaacatttt attgtatgcc tgattaagta gtaattata	4800
	gtctaaggca gtactagagt tgaacaaaa tgatttgcga agcttgctga tgtttctgtt	4860
40	tttctgtttt tttttttttc cggagagagg ataggatctc actctgttat ccaggctgga	4920
	gtgtgcaatg gcacaatcat agctcagtc agcctcaaac tcctgggctc aagcaatcct	4980
	cctgcctcag cctcccagat aactaggacc acaggcacag gccaccatgc ctggctaagg	5040
45	tttttatttt tattttttgt agacatgggg atcacacaat gttgccagg ctggtcttga	5100
	actcctggcc tcaagcaagg tcgtgctggt aattttgcaa aatgaattgt gattgacttt	5160
	cagcctocca aogtattaga ttataggcat tagccatggt gccagcctt gtaactttta	5220
50	aaaaaatttt ttaatctaca actctgtaga ttaaaatttc acatggtggt ctaattaaat	5280
	atttttcttg cagccaagat attgttacta cagataacac aacctgatat ggtaacttta	5340
	aattttgggg gctttgaatc attcagttta tgcattaact agtccctttg tttatctttc	5400
55	atctctcaac ccttgtact ttggtgatac cagacatcag aataaaaaga aattgaagta	5460
	aaaaaaaa aaaaaa	5477

60 <210> 72
 <211> 1166
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

65 <400> 72

ES 2 787 708 T3

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

ES 2 787 708 T3

Val Leu Asp Lys Arg Leu Phe Trp Ile Gln Tyr Asn Arg Glu Gly Ser
 210 215 220
 5 Asn Ser Leu Ile Cys Ser Cys Asp Tyr Asp Gly Gly Ser Val His Ile
 225 230 235 240
 10 Ser Lys His Pro Thr Gln His Asn Leu Phe Ala Met Ser Leu Phe Gly
 245 250 255
 15 Asp Arg Ile Phe Tyr Ser Thr Trp Lys Met Lys Thr Ile Trp Ile Ala
 260 265 270
 20 Asn Lys His Thr Gly Lys Asp Met Val Arg Ile Asn Leu His Ser Ser
 275 280 285
 25 Phe Val Pro Leu Gly Glu Leu Lys Val Val His Pro Leu Ala Gln Pro
 290 295 300
 30 Lys Ala Glu Asp Asp Thr Trp Glu Pro Glu Gln Lys Leu Cys Lys Leu
 305 310 315 320
 35 Arg Lys Gly Asn Cys Ser Ser Thr Val Cys Gly Gln Asp Leu Gln Ser
 325 330 335
 40 His Leu Cys Met Cys Ala Glu Gly Tyr Ala Leu Ser Arg Asp Arg Lys
 340 345 350
 45 Tyr Cys Glu Asp Val Asn Glu Cys Ala Phe Trp Asn His Gly Cys Thr
 355 360 365
 50 Leu Gly Cys Lys Asn Thr Pro Gly Ser Tyr Tyr Cys Thr Cys Pro Val
 370 375 380
 55 Gly Phe Val Leu Leu Pro Asp Gly Lys Arg Cys His Gln Leu Val Ser
 385 390 395 400
 Cys Pro Arg Asn Val Ser Glu Cys Ser His Asp Cys Val Leu Thr Ser
 405 410 415
 Glu Gly Pro Leu Cys Phe Cys Pro Glu Gly Ser Val Leu Glu Arg Asp
 420 425 430
 Gly Lys Thr Cys Ser Gly Cys Ser Ser Pro Asp Asn Gly Gly Cys Ser
 435 440 445
 Gln Leu Cys Val Pro Leu Ser Pro Val Ser Trp Glu Cys Asp Cys Phe
 450 455 460

ES 2 787 708 T3

Pro Gly Tyr Asp Leu Gln Leu Asp Glu Lys Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 465 470 475 480
 5 Pro Gln Pro Phe Leu Leu Phe Ala Asn Ser Gln Asp Ile Arg His Met
 485 490 495
 10 His Phe Asp Gly Thr Asp Tyr Gly Thr Leu Leu Ser Gln Gln Met Gly
 500 505 510
 15 Met Val Tyr Ala Leu Asp His Asp Pro Val Glu Asn Lys Ile Tyr Phe
 515 520 525
 20 Ala His Thr Ala Leu Lys Trp Ile Glu Arg Ala Asn Met Asp Gly Ser
 530 535 540
 25 Gln Arg Glu Arg Leu Ile Glu Glu Gly Val Asp Val Pro Glu Gly Leu
 545 550 555 560
 30 Ala Val Asp Trp Ile Gly Arg Arg Phe Tyr Trp Thr Asp Arg Gly Lys
 565 570 575
 35 Ser Leu Ile Gly Arg Ser Asp Leu Asn Gly Lys Arg Ser Lys Ile Ile
 580 585 590
 40 Thr Lys Glu Asn Ile Ser Gln Pro Arg Gly Ile Ala Val His Pro Met
 595 600 605
 45 Ala Lys Arg Leu Phe Trp Thr Asp Thr Gly Ile Asn Pro Arg Ile Glu
 610 615 620
 50 Ser Ser Ser Leu Gln Gly Leu Gly Arg Leu Val Ile Ala Ser Ser Asp
 625 630 635 640
 55 Leu Ile Trp Pro Ser Gly Ile Thr Ile Asp Phe Leu Thr Asp Lys Leu
 645 650 655
 60 Tyr Trp Cys Asp Ala Lys Gln Ser Val Ile Glu Met Ala Asn Leu Asp
 660 665 670
 65 Gly Ser Lys Arg Arg Arg Leu Thr Gln Asn Asp Val Gly His Pro Phe
 675 680 685
 70 Ala Val Ala Val Phe Glu Asp Tyr Val Trp Phe Ser Asp Trp Ala Met
 690 695 700
 75 Pro Ser Val Met Arg Val Asn Lys Arg Thr Gly Lys Asp Arg Val Arg
 705 710 715 720

ES 2 787 708 T3

Leu Gln Gly Ser Met Leu Lys Pro Ser Ser Leu Val Val Val His Pro
 725 730 735
 5 Leu Ala Lys Pro Gly Ala Asp Pro Cys Leu Tyr Gln Asn Gly Gly Cys
 740 745 750
 10 Glu His Ile Cys Lys Lys Arg Leu Gly Thr Ala Trp Cys Ser Cys Arg
 755 760 765
 15 Glu Gly Phe Met Lys Ala Ser Asp Gly Lys Thr Cys Leu Ala Leu Asp
 770 775 780
 20 Gly His Gln Leu Leu Ala Gly Gly Glu Val Asp Leu Lys Asn Gln Val
 785 790 795 800
 25 Thr Pro Leu Asp Ile Leu Ser Lys Thr Arg Val Ser Glu Asp Asn Ile
 805 810 815
 30 Thr Glu Ser Gln His Met Leu Val Ala Glu Ile Met Val Ser Asp Gln
 820 825 830
 35 Asp Asp Cys Ala Pro Val Gly Cys Ser Met Tyr Ala Arg Cys Ile Ser
 835 840 845
 40 Glu Gly Glu Asp Ala Thr Cys Gln Cys Leu Lys Gly Phe Ala Gly Asp
 850 855 860
 45 Gly Lys Leu Cys Ser Asp Ile Asp Glu Cys Glu Met Gly Val Pro Val
 865 870 875 880
 50 Cys Pro Pro Ala Ser Ser Lys Cys Ile Asn Thr Glu Gly Gly Tyr Val
 885 890 895
 55 Cys Arg Cys Ser Glu Gly Tyr Gln Gly Asp Gly Ile His Cys Leu Asp
 900 905 910
 60 Ser Thr Pro Pro Pro His Leu Arg Glu Asp Asp His His Tyr Ser Val
 915 920 925
 65 Arg Asn Ser Asp Ser Glu Cys Pro Leu Ser His Asp Gly Tyr Cys Leu
 930 935 940
 70 His Asp Gly Val Cys Met Tyr Ile Glu Ala Leu Asp Lys Tyr Ala Cys
 945 950 955 960
 75 Asn Cys Val Val Gly Tyr Ile Gly Glu Arg Cys Gln Tyr Arg Asp Leu

ES 2 787 708 T3

	gctccagccc ggccccgacc gaccgcaccc ggcgcctgcc ctcgctcggc gtccccggcc	120
	agccatgggc ccttgagacc gcagcctctc ggcgctgctg ctgctgctgc aggtctcctc	180
5	ttggctctgc caggagccgg agccctgcc aacctggcttt gacgccgaga gctacacgtt	240
	cacggtgccc cggcgccacc tggagagagg ccgcgtcctg ggcagagtga attttgaaga	300
	ttgcaccggt cgacaaaagga cagcctatth ttccctcgac acccgattca aagtgggac	360
10	agatggtgtg attacagtca aaaggcctct acggtttcat aaccacaga tccatttctt	420
	ggtctacgcc tgggactcca cctacagaaa gttttccacc aaagtcacgc tgaatacagt	480
	ggggcaccac caccgcccc cgccccatca ggctccgtt tctggaatcc aagcagaatt	540
15	gctcacattt cccaactcct ctctggcct cagaagacag aagagagact gggttattcc	600
	tcccatcagc tgcccagaaa atgaaaaagg cccatttctt aaaaacctgg ttcagatcaa	660
	atccaacaaa gacaaagaag gcaaggtttt ctacagcatc actggccaag gagctgacac	720
20	acccctgtt ggtgtcttta ttattgaaag agaaacagga tggtgaaag tgacagagcc	780
	tctggataga gaacgcattg ccacatacac tctcttctct cacgctgtgt catccaacgg	840
	gaatgcagtt gaggatccaa tggagatttt gatcacggtg accgatcaga atgacaacaa	900
25	gcccgaattc acccaggagg tctttaaggg gtctgtcatg gaaggtgctc ttccaggaac	960
	ctctgtgatg gaggtcacag ccacagacgc ggacgatgat gtgaacacct acaatgccgc	1020
	catcgcttac accatcctca gccaaagatc tgagctccct gacaaaaata tgttcacat	1080
30	taacaggaac acaggagtca tcagtgtggt caccactggg ctggaccgag agagtttccc	1140
	tacgtatacc ctggtggttc aagctgctga cttcaagggt gaggggttaa gcacaacagc	1200
35	aacagctgtg atcacagtca ctgacaccaa cgataatcct ccgatcttca atcccaccac	1260
	gtacaagggt caggtgcctg agaacgaggc taacgtcgtg atcaccacac tgaaagtgac	1320
	tgatgtgatg gcccccaata cccagcgtg ggaggctgta tacaccatat tgaatgatga	1380
40	tggtggacaa tttgtcgtca ccacaaatcc agtgaacaac gatggcattt tgaaaacagc	1440
	aaagggcttg gattttgagg ccaagcagca gtacattcta cacgtagcag tgacgaatgt	1500
	ggtacctttt gaggtctctc tcaccacctc cacagccacc gtcaccgtgg atgtgctgga	1560
45	tgtgaatgaa gccccatct ttgtgcctcc tgaaaagaga gtggaagtgt ccgaggactt	1620
	tggcgtgggc caggaaatca catcctacac tgcccaggag ccagacacat ttatggaaca	1680
	gaaaataaca tatcggattt ggagagacac tgccaactgg ctggagatta atccggacac	1740
50	tggtgccatt tccactcggg ctgagctgga cagggaggat tttgagcac tgaaagaacag	1800
	cacgtacaca gccctaata tagctacaga caatggttct ccagttgcta ctggaacagg	1860
	gacacttctg ctgatcctgt ctgatgtgaa tgacaacgcc cccataccag aacctcgaac	1920
55	tatattcttc tgtgagagga atccaaagcc tcaggtcata aacatcattg atgcagacct	1980

ES 2 787 708 T3

	tcctcccaat acatctccct tcacagcaga actaacacac ggggcgagtg ccaactggac	2040
	cattcagtac aacgacccaa cccaagaatc tatcattttg aagccaaaga tggccttaga	2100
5	ggtaggtgac tacaaaatca atctcaagct catggataac cagaataaag accaagtgac	2160
	caccttagag gtcagcgtgt gtgactgtga aggggccgct ggcgtctgta ggaaggcaca	2220
	gcctgtcgaa gcaggattgc aaattcctgc cattctgggg attcttggag gaattcttgc	2280
10	tttgctaatt ctgattctgc tgctcttgct gtttcttcgg aggagagcgg tgggtcaaaga	2340
	gcccttactg cccccagag atgacacccg ggacaacggt tattactatg atgaagaagg	2400
	aggcggagaa gaggaccag actttgactt gagccagctg cacaggggcc tggacgctcg	2460
15	gcctgaagtg actcgtaacg acgttgacc aaccctcatg agtgtcccc ggtatcttcc	2520
	ccgccctgcc aatcccgatg aaattggaaa ttttattgat gaaaatctga aagcggctga	2580
	tactgacccc acagccccgc cttatgattc tctgctcgtg tttgactatg aaggaagcgg	2640
20	ttccgaagct gctagtctga gctccctgaa ctctcagag tcagacaaag accaggacta	2700
	tgactacttg aacgaatggg gcaatcgctt caagaagctg gctgacatgt acggagcggg	2760
25	cgaggacgac taggggactc gagagaggcg ggccccagac ccatgtgctg ggaaatgcag	2820
	aaatcacgtt gctggtggtt tttcagctcc cttcccttga gatgagtttc tggggaaaaa	2880
	aaagagactg gttagtgatg cagttagtat agctttatac tctctccact ttatagctct	2940
30	aataagtttg tgttagaaaa gtttcgactt atttcttaa gctttttttt ttttccatc	3000
	actctttaca tggtaggtgat gtccaaaaga taccxaaatt ttaatattcc agaagaacaa	3060
	ctttagcatc agaaggttca ccagcacct tgcagatttt cttaaaggaat tttgtctcac	3120
35	ttttaaaaag aaggggagaa gtcagctact ctagtctctg tgttttgtgt atataatfff	3180
	ttaaaaaaaaa tttgtgtgct tctgctcatt actacactgg tgtgtccctc tgctttttt	3240
	ttttttttta gacagggctc cattctatcg gccaggctgg agtgcagtgg tgcaatcaca	3300
40	gctcactgca gccttgtcct ccagggctca agctatcctt gcacctcagc ctcccaagta	3360
	gctgggacca caggcatgca ccactacgca tgactaattt tttaaatatt tgagacgggg	3420
45	tctccctgtg ttaccaggc tggctcctaaa ctccctggct caagtgatcc tcccacttg	3480
	gcctcccaga gtattgggat tacagacatg agccactgca cctgccagc tcccactc	3540
	cctgccattt ttaagagac agtttcgctc catcgcccag gcctgggatg cagtgatgtg	3600
50	atcatagctc actgtaacct caaactctgg ggctcaagca gttctccac cagcctcctt	3660
	tttatttttt tgtacagatg gggctcttgc atgttgcca agctggctctt aaactcctgg	3720
	cctcaagcaa tccttctgcc ttggccccc aaagtgtggt gattgtgggc atgagctgct	3780
55	gtgccagcc tccatgtttt aatatcaact ctactcctg aattcagttg ctttgcccaa	3840

ES 2 787 708 T3

gataggagtt ctctgatgca gaaattattg ggctctttta gggtaagaag tttgtgtcct 3900
 tgtctggcca catcttgact aggtattgtc tactctgaag acctttaatg gcttccctct 3960
 5 ttcactctct gagtatgtaa cttgcaatgg gcagctatcc agtgacttgt tctgagtaag 4020
 tgtgttcatt aatgtttatt tagctctgaa gcaagagtga tatactccag gacttagaat 4080
 agtgcctaaa gtgctgcagc caaagacaga gcggaactat gaaaagtggg ctgggagatg 4140
 10 gcaggagagc ttgtcattga gcctggcaat ttagcaaaact gatgctgagg atgattgagg 4200
 tgggtctacc tcatctctga aaattctgga aggaatggag gagtctcaac atgtgtttct 4260
 gacacaagat ccgtggtttg tactcaaagc ccagaatccc caagtgcctg cttttgatga 4320
 15 tgtctacaga aaatgtctggc tgagctgaac acatttgccc aattccaggt gtgcacagaa 4380
 aaccgagaat attcaaaatt ccaaattttt ttcttaggag caagaagaaa atgtggccct 4440
 20 aaagggggtt agttgagggg tagggggtag tgaggatctt gatttggatc tctttttatt 4500
 taaatgtgaa tttcaacttt tgacaatcaa agaaaagact tttgttgaaa tagctttact 4560
 gtttctcaag tgttttgagg aaaaaatca accctgcaat cactttttgg aattgtcttg 4620
 25 atttttcggc agttcaagct atatogaata tagttctgtg tagagaatgt cactgtagtt 4680
 ttgagtgtat acatgtgtgg gtgctgataa ttgtgtattt tctttggggg tggaaaagga 4740
 30 aaacaattca agctgagaaa agtattctca aagatgcatt tttataaatt ttattaaaca 4800
 attttgtaa accat 4815

<210> 74
 <211> 882
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 74

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

ES 2 787 708 T3

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

ES 2 787 708 T3

Ser Phe Pro Thr Tyr Thr Leu Val Val Gln Ala Ala Asp Leu Gln Gly
 340 345 350
 5
 Glu Gly Leu Ser Thr Thr Ala Thr Ala Val Ile Thr Val Thr Asp Thr
 355 360 365
 10
 Asn Asp Asn Pro Pro Ile Phe Asn Pro Thr Thr Tyr Lys Gly Gln Val
 370 375 380
 Pro Glu Asn Glu Ala Asn Val Val Ile Thr Thr Leu Lys Val Thr Asp
 385 390 395 400
 15
 Ala Asp Ala Pro Asn Thr Pro Ala Trp Glu Ala Val Tyr Thr Ile Leu
 405 410 415
 20
 Asn Asp Asp Gly Gly Gln Phe Val Val Thr Thr Asn Pro Val Asn Asn
 420 425 430
 Asp Gly Ile Leu Lys Thr Ala Lys Gly Leu Asp Phe Glu Ala Lys Gln
 435 440 445
 25
 Gln Tyr Ile Leu His Val Ala Val Thr Asn Val Val Pro Phe Glu Val
 450 455 460
 30
 Ser Leu Thr Thr Ser Thr Ala Thr Val Thr Val Asp Val Leu Asp Val
 465 470 475 480
 35
 Asn Glu Ala Pro Ile Phe Val Pro Pro Glu Lys Arg Val Glu Val Ser
 485 490 495
 Glu Asp Phe Gly Val Gly Gln Glu Ile Thr Ser Tyr Thr Ala Gln Glu
 500 505 510
 40
 Pro Asp Thr Phe Met Glu Gln Lys Ile Thr Tyr Arg Ile Trp Arg Asp
 515 520 525
 45
 Thr Ala Asn Trp Leu Glu Ile Asn Pro Asp Thr Gly Ala Ile Ser Thr
 530 535 540
 Arg Ala Glu Leu Asp Arg Glu Asp Phe Glu His Val Lys Asn Ser Thr
 545 550 555 560
 50
 Tyr Thr Ala Leu Ile Ile Ala Thr Asp Asn Gly Ser Pro Val Ala Thr
 565 570 575
 55
 Gly Thr Gly Thr Leu Leu Leu Ile Leu Ser Asp Val Asn Asp Asn Ala
 580 585 590

ES 2 787 708 T3

Pro Ile Pro Glu Pro Arg Thr Ile Phe Phe Cys Glu Arg Asn Pro Lys
 595 600 605
 5 Pro Gln Val Ile Asn Ile Ile Asp Ala Asp Leu Pro Pro Asn Thr Ser
 610 615 620
 10 Pro Phe Thr Ala Glu Leu Thr His Gly Ala Ser Ala Asn Trp Thr Ile
 625 630 635 640
 15 Gln Tyr Asn Asp Pro Thr Gln Glu Ser Ile Ile Leu Lys Pro Lys Met
 645 650 655
 Ala Leu Glu Val Gly Asp Tyr Lys Ile Asn Leu Lys Leu Met Asp Asn
 660 665 670
 20 Gln Asn Lys Asp Gln Val Thr Thr Leu Glu Val Ser Val Cys Asp Cys
 675 680 685
 25 Glu Gly Ala Ala Gly Val Cys Arg Lys Ala Gln Pro Val Glu Ala Gly
 690 695 700
 Leu Gln Ile Pro Ala Ile Leu Gly Ile Leu Gly Gly Ile Leu Ala Leu
 705 710 715 720
 30 Leu Ile Leu Ile Leu Leu Leu Leu Phe Leu Arg Arg Arg Ala Val
 725 730 735
 35 Val Lys Glu Pro Leu Leu Pro Pro Glu Asp Asp Thr Arg Asp Asn Val
 740 745 750
 Tyr Tyr Tyr Asp Glu Glu Gly Gly Gly Glu Glu Asp Gln Asp Phe Asp
 755 760 765
 40 Leu Ser Gln Leu His Arg Gly Leu Asp Ala Arg Pro Glu Val Thr Arg
 770 775 780
 45 Asn Asp Val Ala Pro Thr Leu Met Ser Val Pro Arg Tyr Leu Pro Arg
 785 790 795 800
 50 Pro Ala Asn Pro Asp Glu Ile Gly Asn Phe Ile Asp Glu Asn Leu Lys
 805 810 815
 Ala Ala Asp Thr Asp Pro Thr Ala Pro Pro Tyr Asp Ser Leu Leu Val
 820 825 830
 55 Phe Asp Tyr Glu Gly Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ser Leu Ser Ser Leu
 835 840 845
 Asn Ser Ser Glu Ser Asp Lys Asp Gln Asp Tyr Asp Tyr Leu Asn Glu
 850 855 860
 60 Trp Gly Asn Arg Phe Lys Lys Leu Ala Asp Met Tyr Gly Gly Gly Glu
 865 870 875 880
 65 Asp Asp

ES 2 787 708 T3

<210> 75
 <211> 3328
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5
 <400> 75

	ccggaagtgc tgcgagccct gggccacgct ggccgtgctg gcagtgggcc gcctcgatcc	60
10	ctctgcagtc tttcccttga ggctccaaga ccagcaggtg aggcctcgcg gcgctgaaac	120
	cgtgaggccc ggaccacagg ctccagatgg accctgggaa ggacaaagag ggggtgcccc	180
15	agccctcagg gccgccagca aggaagaaat ttgtgatacc cctcgacgag gatgaggtcc	240
	ctcctggagt ggccaagccc ttattccgat ctacacagag ccttcccact gtggacacct	300
	cggcccaggc ggcccctcag acctacgccg aatatgccat ctcacagcct ctggaagggg	360
20	ctggggccac gtgccccaca gggtcagagc ccctggcagg agagacgccc aaccaggccc	420
	tgaaaccggy ggcaaaatcc aacagcatca ttgtgagccc tcggcagagg ggcaatcccg	480
	tactgaagtt cgtgcgcaat gtgccctggg aatttggcga cgtaattccc gactatgtgc	540
25	tgggccagag cacctgtgcc ctgttctca gcctccgcta ccacaacctg caccagact	600
	acatccatgg gcggctgcag agcctgggga agaacttcgc cttgcgggtc ctgcttgtcc	660
	aggtggatgt gaaagatccc cagcaggccc tcaaggagct ggctaagatg tgtatcctgg	720
30	ccgactgcac attgatcctc gcctggagcc ccgaggaagc tgggcggtac ctggagacct	780
	acaaggccta tgagcagaaa ccagcggacc tcctgatgga gaagctagag caggacttcg	840
35	tctcccggtc tctggaacag ctcatcgccg catcaagaga agatctggcc ttatgccag	900
	gcctgggccc tcagaaagcc cggaggctgt ttgatgtcct gcacgagccc ttcttgaaag	960
	taccctgatg accccagctg ccaaggaaac ccccagtgtg ataataaatc gtccctccag	1020
40	gccaggctcc tgctggctgc gctggtgcag tctctgggga gggattctgg ggggtgcacc	1080
	ttctgggtgc ccaggtgggc accttcagct ttctttagtt cctcagtttc ccgggggcag	1140
	actacacagc ctgctgctgc tgctgcttcc gcttcttgtc ccggcctgtg ggagcctcct	1200
45	ccccagactc tgaattcagt ggcggccctg gcactcctc ttggggcact gtctctggca	1260
	tcgggcttcc ctgactctgc ttcttctctc tcttgggtgga tcccggagtt gccctggctt	1320

ES 2 787 708 T3

	caggctgtcc ctcccctggc agttcaggct ctagtggctg aattggctca gtcactgtgt	1380
	gacctctctc tttcttcttc ttcttctctc tgggtgatgt gggagctgcc tgaggctcaa	1440
5	ggtcatccgg cagctcaggc cccaccacct ctgtctctgg ctccactgtg gcatcttgct	1500
	gtttttcttt ctctgtcttc tttttgggag ctgccagagc tgcctgggccc tgaggcttcg	1560
	ctccttctgg ctgttgaggc gccatggtcc cccctgggga ctccagaggc ttcatctccg	1620
10	gctccactgg ctccatcgcc tccgtccctg gctccatcat tgccatctgt cccttttctt	1680
	ttttcctctt ctctgtaggg ggcagagggg tggcttcctc cagtggctcc accttcacct	1740
	gtggctgaga ctcaactgtc accccctcct ctggctccat cccttccgtc cccttttgcc	1800
15	tctttctctt tttggctggg gacaggactg tgtcttctag aggctcagtg ttaatctgtt	1860
	cctgcttcac tgtcttgtct tctggctcga aggtttcttt ccctttgggc ttcttcctct	1920
	tcttggtggt ggacgggaac agcactccca gaggtccag tgtctccact gtgggctctg	1980
20	tccccacagg ccctgctgcc tctggttctt tcagctgctg attttttttc ttcttctct	2040
	tccgcacatc catttctggc gaccccaaaag ccatgtccac ctccagggcc ccgtgcccat	2100
	tcactgcctc ctgagtgact ggggcctctg tcacctgcat ctcttttttc ttcttcctg	2160
25	aggtgagcag gttgggggcc aaggctgacc taggccctgt gactggtggg ttgccccaa	2220
	aggcacagaa ccgaggcctc aggccaggag ggatctgtgg tgggggactt gctgggatgg	2280
30	gctgcagagg gctccctgac agggattgct ggggaccctc aaggatcctt agggtgccct	2340
	ggggggctga ggacaggtg agtccacctc ctgcctccgt tgagggggcc agcagggctg	2400
	cttctccagc ttggggacag ctgctgagga ctcgatagcg gtgccgcttg cctgccaat	2460
35	tgcccttgac gatctgggag ccagagagag gcacatgccg ccattgaag ctacagagag	2520
	aaacagggag ggacagggct taagtgaac aggagagggg aggttttttg atttttttt	2580
	tgtttttttt tgagagagtc ttgctctgtt gcctaggctg gagtgcagtg gcatgatctc	2640
40	ggctcactgc aatgtccacc tcctgggttc aagcgattct cctgcctcag cctctcaagt	2700
	agctgggatt acaggcacct gccaccagc ccagccaatt tttgtatttt tagtagagac	2760
45	aatttacta tgttggccag gctggtcttg aactcctgac ctcaagtgat ctgctcgcct	2820
	cggcctccca aaggatggga ttacaggcac cagccactgc gcctggctgg cctctggttt	2880
	ttaataaaac atgactagag tgactccatc ttaaagtgag tagctaggca cttacaaggt	2940
50	tcatgcttat ggcctgaaaa taaccacatc ccaggctgac caccaattat aattacagaa	3000
	tatttatggc catacagaac atgttccacc aagcctgcag aatgtccaaa tgtcctaaga	3060
	atgcagcccc cactacttaa atataacata aatgagcaag cttaggttgc aggattaatg	3120
55	gtcgtggata acaccaatag cccctacctt tagtgagctt atctgcacac tccaagttta	3180
	actatagttc cttatagttt cttataagta gaaatactaa caaagggctg tgggtttctc	3240
	cccctgcttt ctgaggacac tctactctgt aaaggagtag tttccaataa acttgtttct	3300
60	ttcactgtgc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	3328

<210> 76

<211> 273

65 <212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 787 708 T3

<400> 76

5 Met Asp Pro Gly Lys Asp Lys Glu Gly Val Pro Gln Pro Ser Gly Pro
1 5 10 15

10 Pro Ala Arg Lys Lys Phe Val Ile Pro Leu Asp Glu Asp Glu Val Pro
20 25 30

15 Pro Gly Val Ala Lys Pro Leu Phe Arg Ser Thr Gln Ser Leu Pro Thr
35 40 45

20 Val Asp Thr Ser Ala Gln Ala Ala Pro Gln Thr Tyr Ala Glu Tyr Ala
50 55 60

25 Ile Ser Gln Pro Leu Glu Gly Ala Gly Ala Thr Cys Pro Thr Gly Ser
65 70 75 80

30 Glu Pro Leu Ala Gly Glu Thr Pro Asn Gln Ala Leu Lys Pro Gly Ala
85 90 95

35 Lys Ser Asn Ser Ile Ile Val Ser Pro Arg Gln Arg Gly Asn Pro Val
100 105 110

40 Leu Lys Phe Val Arg Asn Val Pro Trp Glu Phe Gly Asp Val Ile Pro
115 120 125

45 Asp Tyr Val Leu Gly Gln Ser Thr Cys Ala Leu Phe Leu Ser Leu Arg
130 135 140

50 Tyr His Asn Leu His Pro Asp Tyr Ile His Gly Arg Leu Gln Ser Leu
145 150 155 160

55 Gly Lys Asn Phe Ala Leu Arg Val Leu Leu Val Gln Val Asp Val Lys
165 170 175

60 Asp Pro Gln Gln Ala Leu Lys Glu Leu Ala Lys Met Cys Ile Leu Ala
180 185 190

65 Asp Cys Thr Leu Ile Leu Ala Trp Ser Pro Glu Glu Ala Gly Arg Tyr

ES 2 787 708 T3

		195		200		205		
5		Leu Glu Thr Tyr Lys Ala Tyr Glu Gln Lys Pro Ala Asp Leu Leu Met						
		210		215		220		
		Glu Lys Leu Glu Gln Asp Phe Val Ser Arg Ser Leu Glu Gln Leu Ile						
10		225		230		235		240
		Ala Ala Ser Arg Glu Asp Leu Ala Leu Cys Pro Gly Leu Gly Pro Gln						
			245		250		255	
15		Lys Ala Arg Arg Leu Phe Asp Val Leu His Glu Pro Phe Leu Lys Val						
			260		265		270	
20		Pro						
	<210> 77							
	<211> 2204							
	<212> ADN							
	<213> Homo sapiens							
25	<400> 77							
		ggagccccgg ctcctaggct gacagaccag cccagatcca gtggccccga gggcctgag						60
30		ctaaatccgc aggacctggg taacacgagg aagtcggttt ggtcccttta gggtccgga						120
		tatctttggt gacttgcca ctccagtgtg gcatcatgtg gcagctgctc ctcccaactg						180
		ctctgctact tctagtttca gctggcatgc ggactgaaga tctcccaaag gctgtggtgt						240
35		tctctggagcc tcaatggtac aggtgctcg agaaggacag tgtgactctg aagtgccagg						300
		gagcctactc ccctgaggac aattccacac agtggtttca caatgagagc ctcatctcaa						360
40		gccaggcctc gagctacttc attgacgctg ccacagtcga cgacagtgga gactacaggt						420
		gccagacaaa cctctccacc ctcagtgacc cgggtgcagct agaagtccat atcggctggc						480
		tgttgctcca gggccctcgg tgggtgttca aggaggaaga ccctattcac ctgaggtgtc						540
45		acagctggaa gaacactgct ctgcataagg tcacatattt acagaatggc aaaggcagga						600
		agtattttca tcataattct gacttctaca ttccaaaagc cacactcaa gacagcggct						660
		cctacttctg cagggggctt tttgggagta aaaatgtgtc ttcagagact gtgaacatca						720
50		ccatcactca aggtttggca gtgtcaacca tctcatcatt ctttccacct ggtaccaag						780
		tctctttctg cttggtgatg gtactccttt ttgcagtgga cacaggacta tatttctctg						840
		tgaagacaaa cattcgaagc tcaacaagag actggaagga ccataaattt aaatggagaa						900
55		aggaccctca agacaaatga cccccatccc atgggggtaa taagagcagt agcagcagca						960
		tctctgaaca tttctctgga tttgcaacce catcatcctc aggcctctct acaagcagca						1020

ES 2 787 708 T3

ggaaacatag aactcagagc cagatocctt atccaactct cgacttttcc ttggtctcca 1080
 gtggaagggg aaagccccatg atcttcaagc agggaagccc cagtgagtag ctgcattcct 1140
 5 agaaattgaa gtttcagagc tacacaaaca ctttttctgt cccaaccgtt ccctcacagc 1200
 aaagcaacaa tacaggctag ggatggtaat cttttaaaca tacaaaaatt gctcgtgtta 1260
 taaattacc agtttagagg ggaaaaaaaa acaattattc ctaaaaaaat ggataagtag 1320
 10 aattaatggt tgaggcagga ccatacagag tgtgggaact gctggggatc tagggaattc 1380
 agtgggacca atgaaagcat ggctgagaaa tagcaggtag tccaggatag tctaagggag 1440
 gtgttcccat ctgagcccag agataagggt gtcttcctag aacattagcc gtagtggaat 1500
 15 taacaggaaa tcatgagggt gacgtagaat tgagtcttcc aggggactct atcagaactg 1560
 gaccatctcc aagtatataa cgatgagtcc tcttaatgct aggagtagaa aatggtccta 1620
 20 ggaaggggac tgaggattgc ggtgggggggt ggggtggaaa agaaagtaca gaacaaaccc 1680
 tgtgtcactg tcccaagttg ctaagtgaac agaactatct cagcatcaga atgagaaagc 1740
 ctgagaagaa agaaccaacc acaagcacac aggaagaaa ggcgaggagg tgaaaatgct 1800
 25 ttcttgccca gggtagtaag aattagaggt taatgcaggg actgtaaac caccttttct 1860
 gcttcaatat ctaattcctg tntagctttg ttcattgcat ttattaaaca aatggtgtat 1920
 aaccaatact aaatgtacta ctgagcttcg ctgagttaag ttatgaaact ttcaaactct 1980
 30 tcatcatgtc agttccaatg aggtggggat ggagaagaca attgttgctt atgaaagaaa 2040
 gctttagctg tctctgtttt gtaagcttta agcgcaacat ttcttggttc caataaagca 2100
 35 ttttacaaga tcttgcagtc tactcttaga tagaagatgg gaaaaccatg gtaataaaat 2160
 atgaatgata aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 2204

<210> 78
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 78

Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala
 1 5 10 15
 Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
 20 25 30
 Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln
 35 40 45
 Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu
 50 55 60

ES 2 787 708 T3

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

REIVINDICACIONES

1. Un método para evaluar
 - (i) si un paciente con cáncer que tiene un tumor positivo a un antígeno tumoral es un respondedor al tratamiento con un anticuerpo contra el antígeno tumoral, y/o
 - (ii) si un paciente con cáncer que tiene un tumor positivo a un antígeno tumoral, experimentará una supervivencia libre de progresión, en donde el antígeno tumoral es la proteína CLDN18.2; dicho método que comprende determinar el genotipo para uno o más polimorfismos de un solo nucleótido seleccionados del grupo que consiste en rs4072037 de MUC1, rs1800896 de IL-10, rs1550117 de DNMT3A, rs12456284 de SMAD4, rs4444903 de EGF, rs16260 de CDH1, y rs11615 de ERCC1 en una muestra obtenida de un paciente, en donde
 - (a) la presencia del genotipo homocigoto rs4072037 [AA] de MUC1 indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión;
 - (b) la presencia del genotipo homocigoto rs4072037 [GG] de MUC1 indica un riesgo aumentado de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo aumentado de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión;
 - (c) la presencia del genotipo homocigoto rs1800896 [GG] de IL-10 indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión;
 - (d) la presencia del genotipo heterocigoto rs1550117 [GA] de DNMT3A indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión;
 - (e) la presencia del genotipo heterocigoto rs12456284 [GA] de SMAD4 indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión;
 - (f) la presencia del genotipo homocigoto rs4444903 [AA] de EGF indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión;
 - (g) la presencia del genotipo homocigoto rs16260 [AA] de CDH1 indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión; y
 - (h) la presencia del genotipo homocigoto rs11615 [TT] de ERCC1 indica un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no sea un respondedor al tratamiento con el anticuerpo y/o un riesgo reducido de que un paciente con cáncer no experimente una supervivencia libre de progresión.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo actúa al reclutar el sistema inmunitario del paciente para destruir las células tumorales, preferentemente, a través de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) y/o citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

3. El método de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos representada por las SEQ ID NO: 17 o 51 o un fragmento de estas y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 24 o un fragmento de esta.

4. Un anticuerpo que se une a CLDN18.2 para su uso en un método de tratamiento de un paciente con cáncer que tiene un tumor que es positivo para CLDN18.2, en donde el paciente se caracteriza por tener un riesgo reducido de no ser un respondedor al tratamiento con el anticuerpo, en donde el riesgo reducido se evalúa al determinar el genotipo para uno o más polimorfismos de un solo nucleótido seleccionados del grupo que consiste en rs4072037 de MUC1, rs1800896 de IL-10, rs1550117 de DNMT3A, rs12456284 de SMAD4, rs4444903 de EGF, rs16260 de CDH1 y rs11615 de ERCC1 en una muestra obtenida del paciente, en donde el riesgo reducido se indica en una muestra tumoral obtenida del paciente por
 - (a) la presencia del genotipo homocigoto rs4072037 [AA] de MUC1;
 - (b) la presencia del genotipo homocigoto rs1800896 [GG] de IL-10;
 - (c) la presencia del genotipo heterocigoto rs1550117 [GA] de DNMT3A;
 - (d) la presencia del genotipo heterocigoto rs12456284 [GA] de SMAD4;
 - (e) la presencia del genotipo homocigoto rs4444903 [AA] de EGF;
 - (f) la presencia del genotipo homocigoto rs16260 [AA] de CDH1; y
 - (g) la presencia del genotipo homocigoto rs11615 [TT] de ERCC1.

5. El anticuerpo para su uso de conformidad con la reivindicación 4, dicho método que comprende evaluar si el paciente con cáncer es un respondedor al tratamiento con un anticuerpo mediante el método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y tratar al paciente con cáncer con el anticuerpo si el paciente tiene un riesgo reducido de no ser un respondedor al tratamiento con el anticuerpo.

- 5 6. El anticuerpo para su uso de conformidad con la reivindicación 4 o 5, en donde el régimen de tratamiento comprende un tratamiento con un conjugado anticuerpo-fármaco y en donde el anticuerpo se dirige contra el antígeno tumoral, el conjugado anticuerpo-fármaco es, preferentemente, un anticuerpo acoplado a un resto radioactivo, quimioterapéutico o de toxina o en donde el conjugado anticuerpo-fármaco es un anticuerpo acoplado a un compuesto citostático o citotóxico.
- 10 7. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o el anticuerpo para su uso de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde el tumor es un tumor sólido.
8. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 7 o el anticuerpo para su uso de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en donde el tumor es un tumor gastroesofágico.
- 15 9. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 7 y 8 o el anticuerpo para su uso de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en donde el tumor es un adenocarcinoma avanzado del estómago o el esófago inferior.

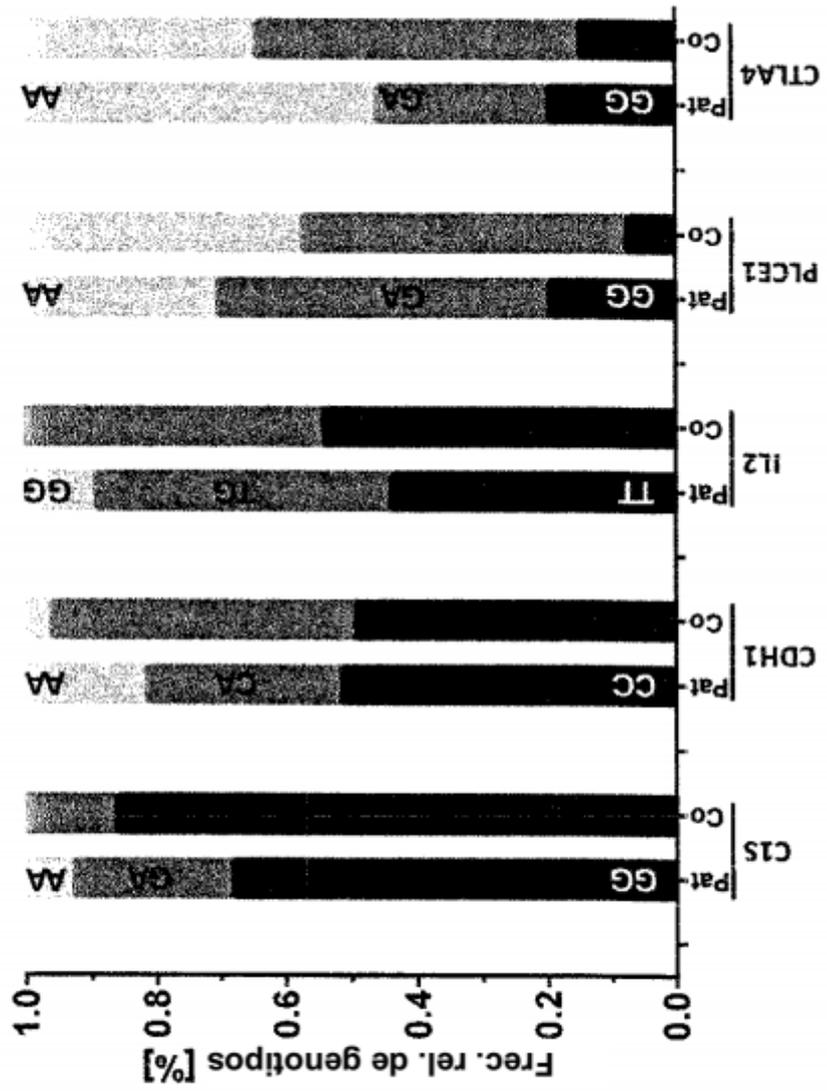
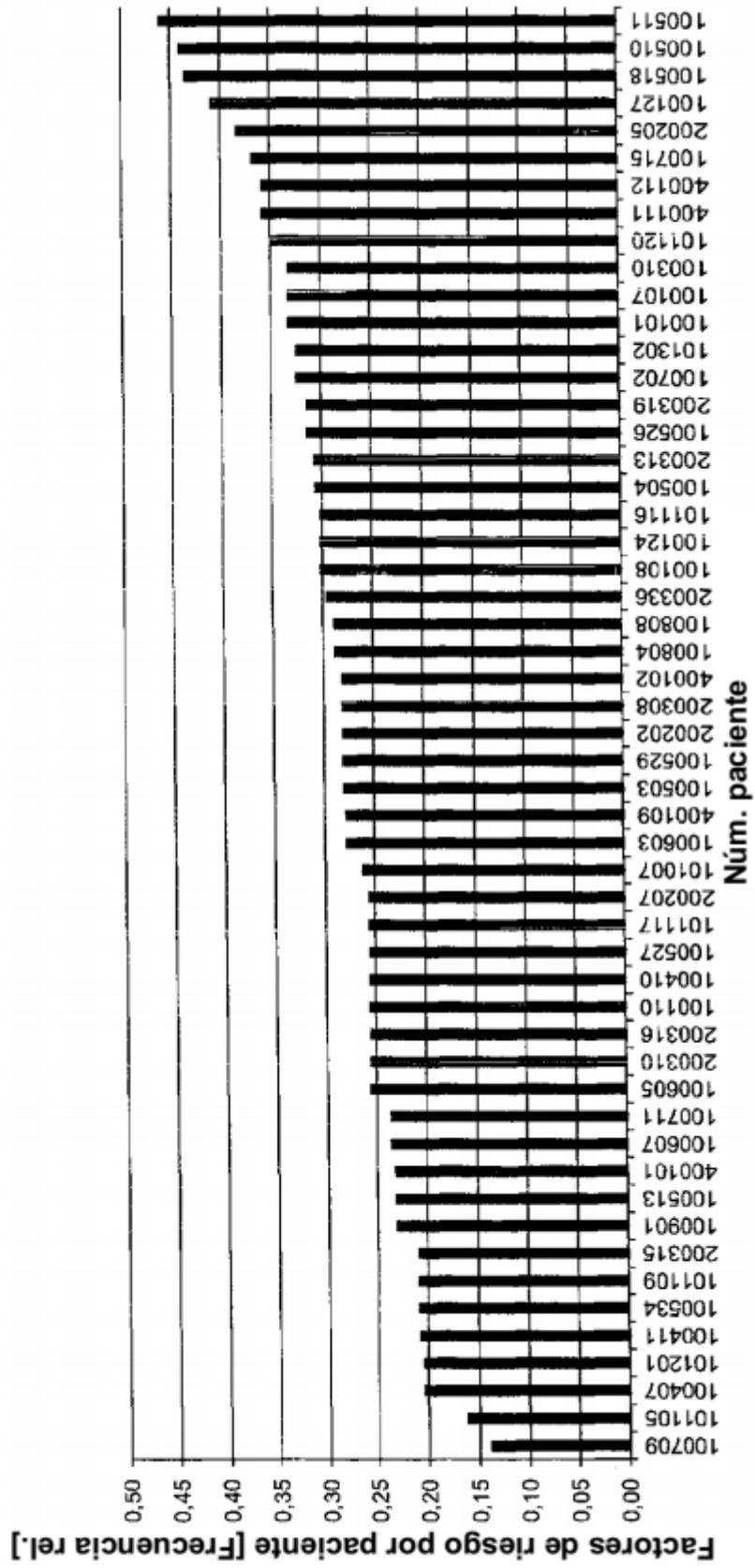


Figura 1

Figura 2



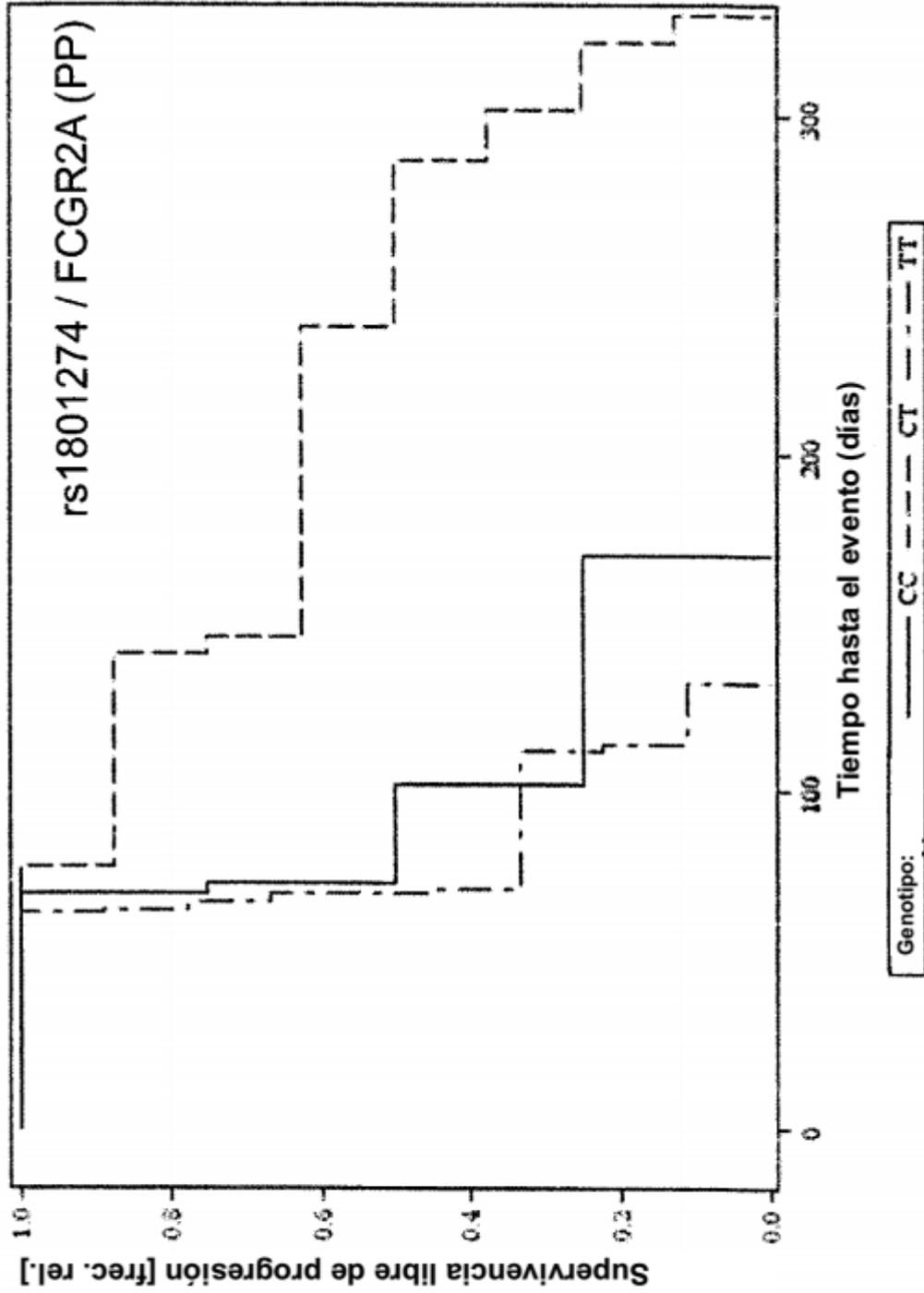


Figura 3

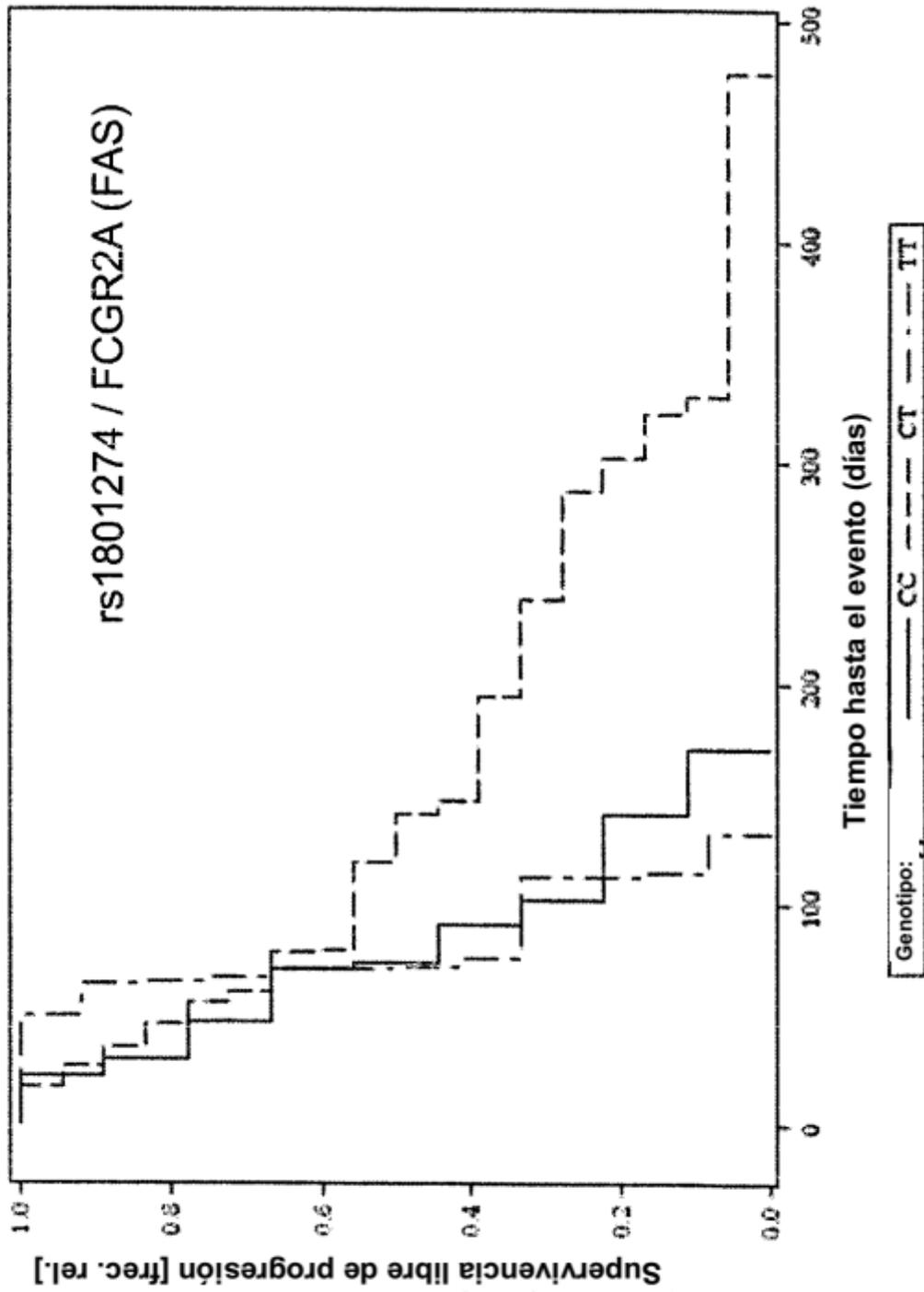
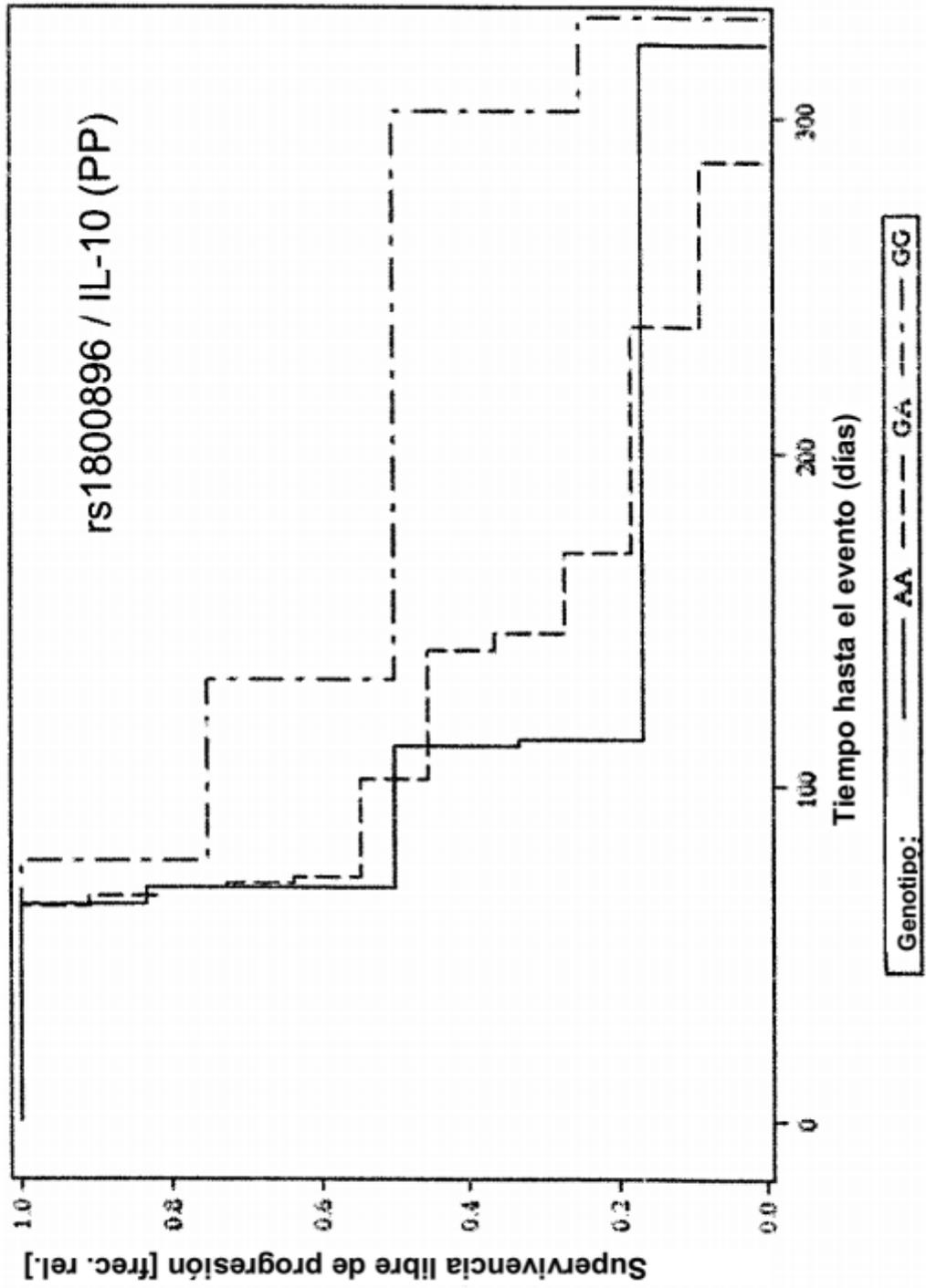


Figura 4

Figura 5



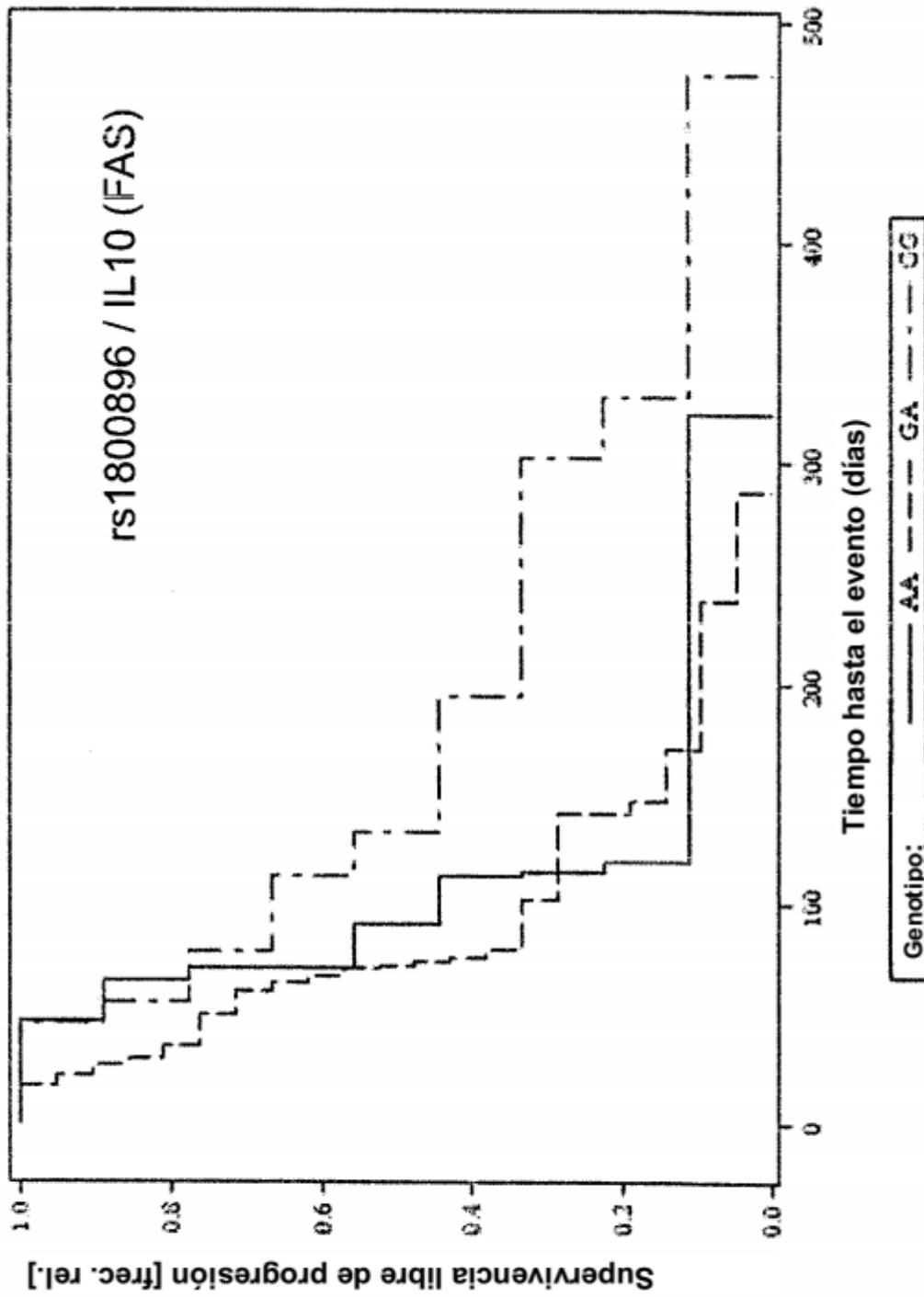


Figura 6

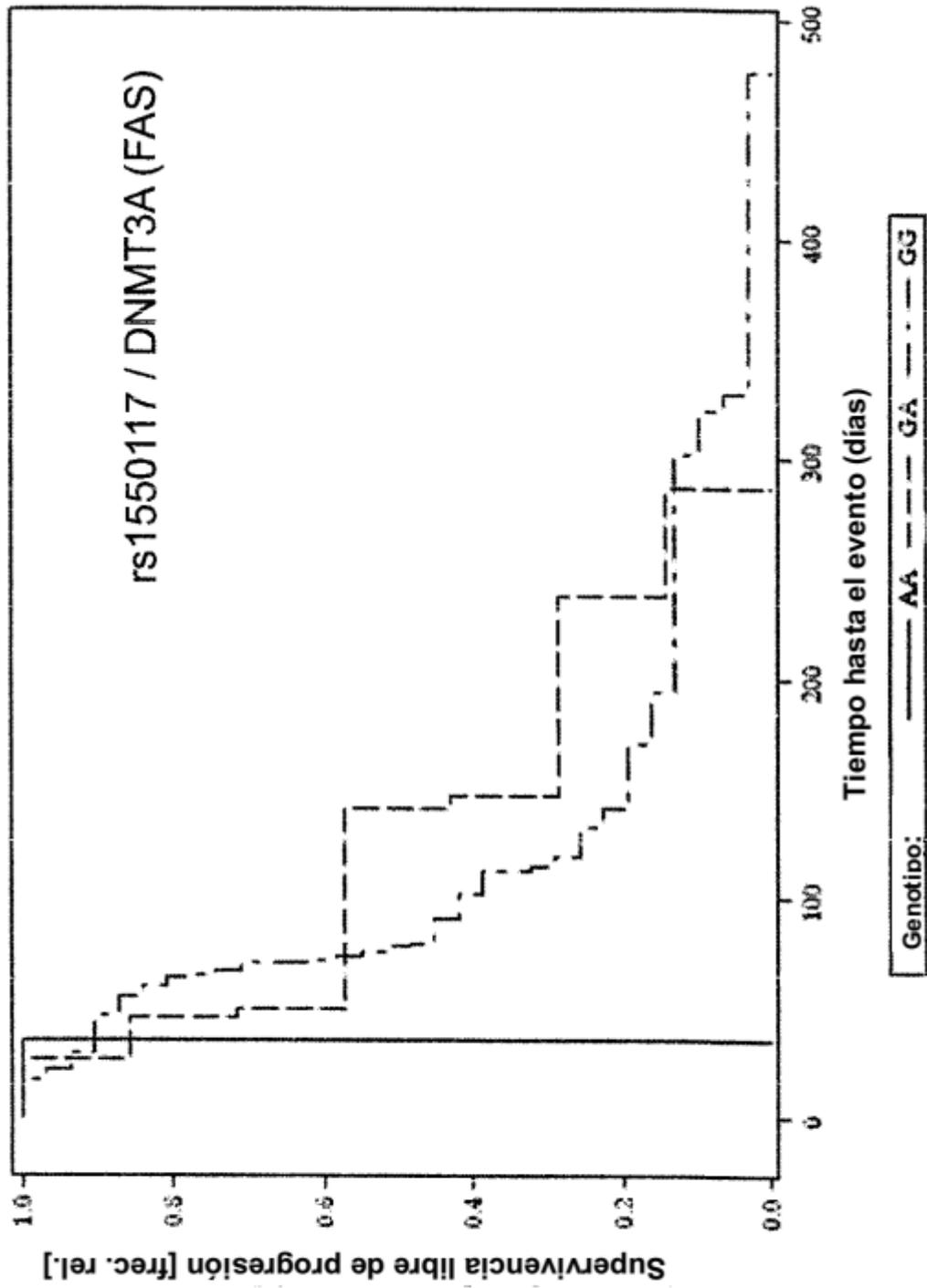
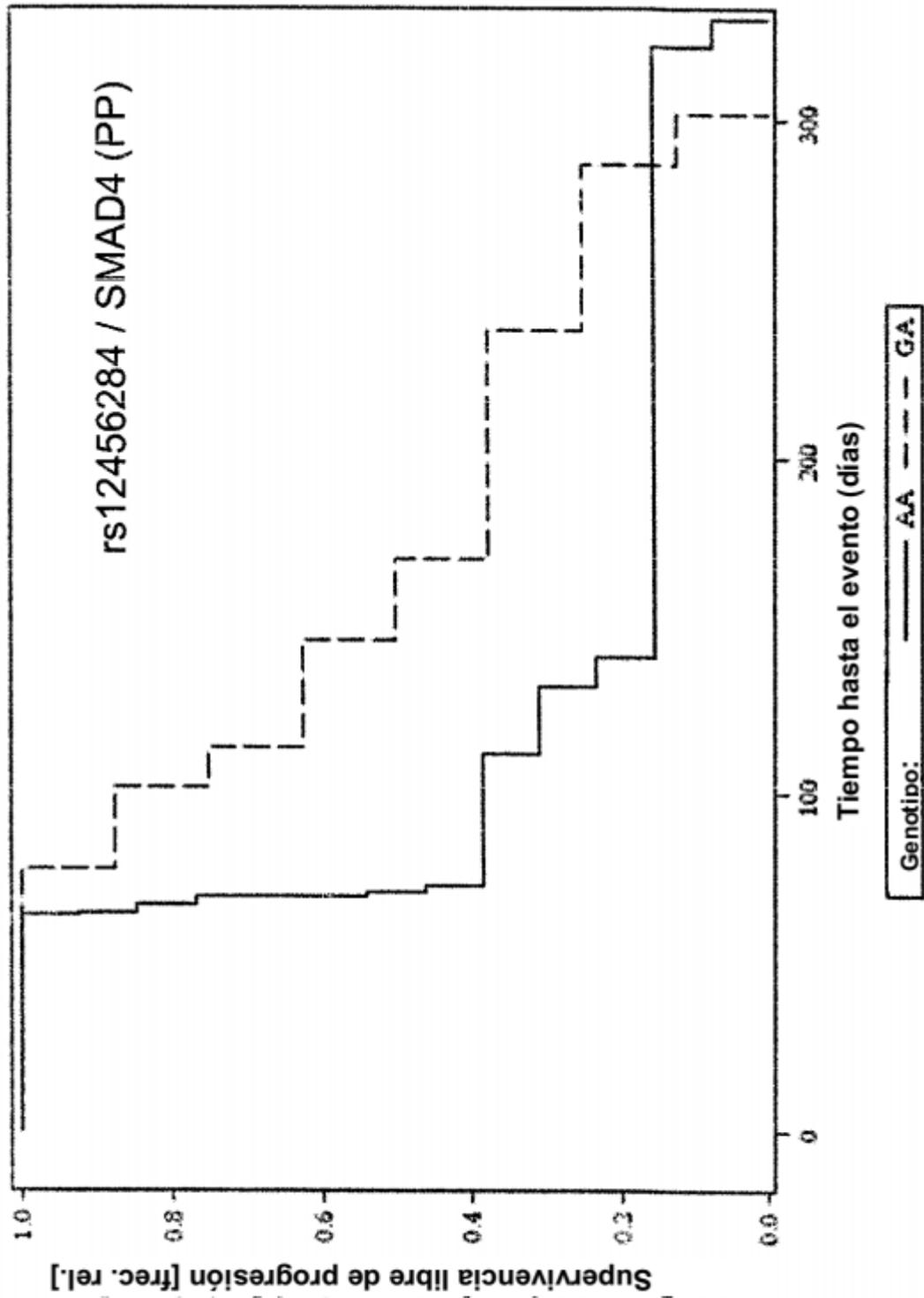


Figura 7

Figura 8



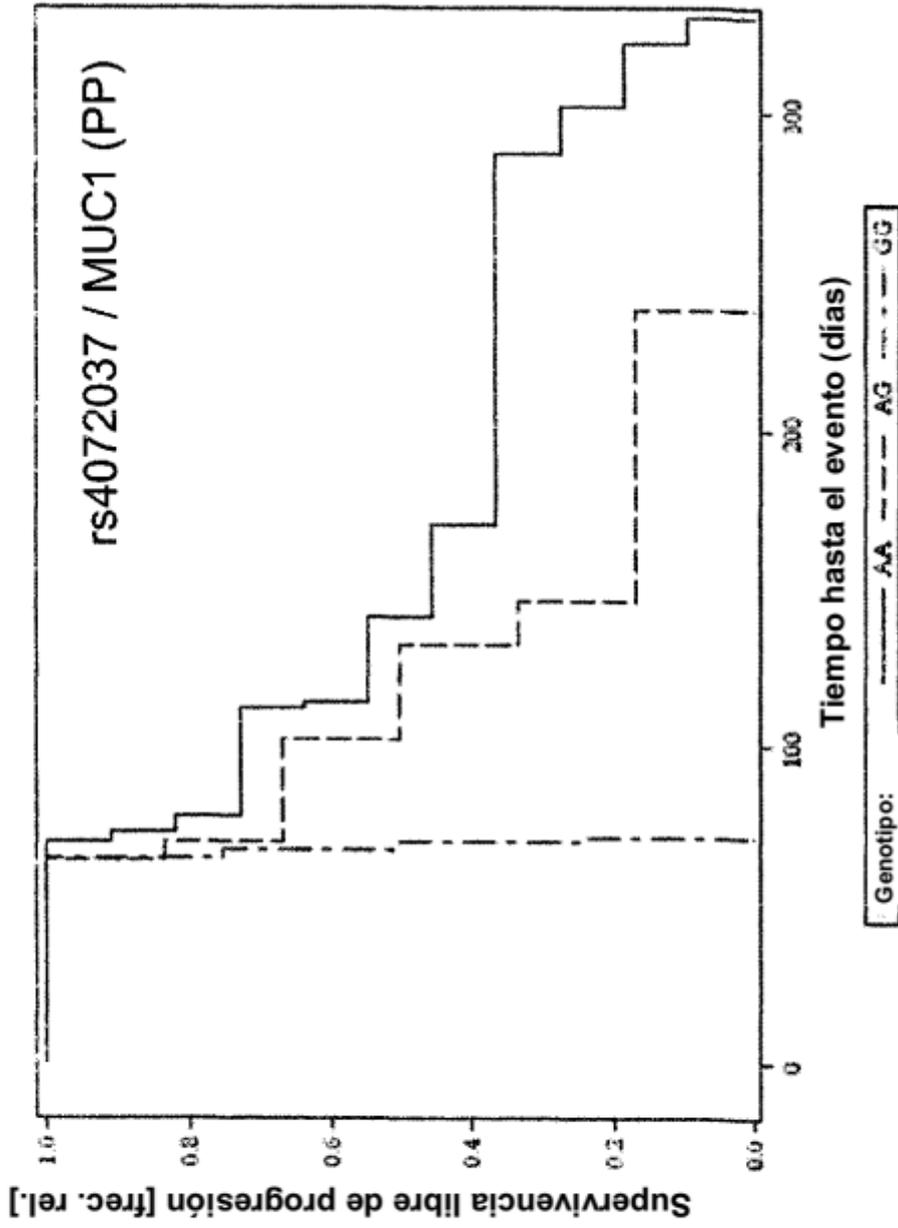


Figura 9

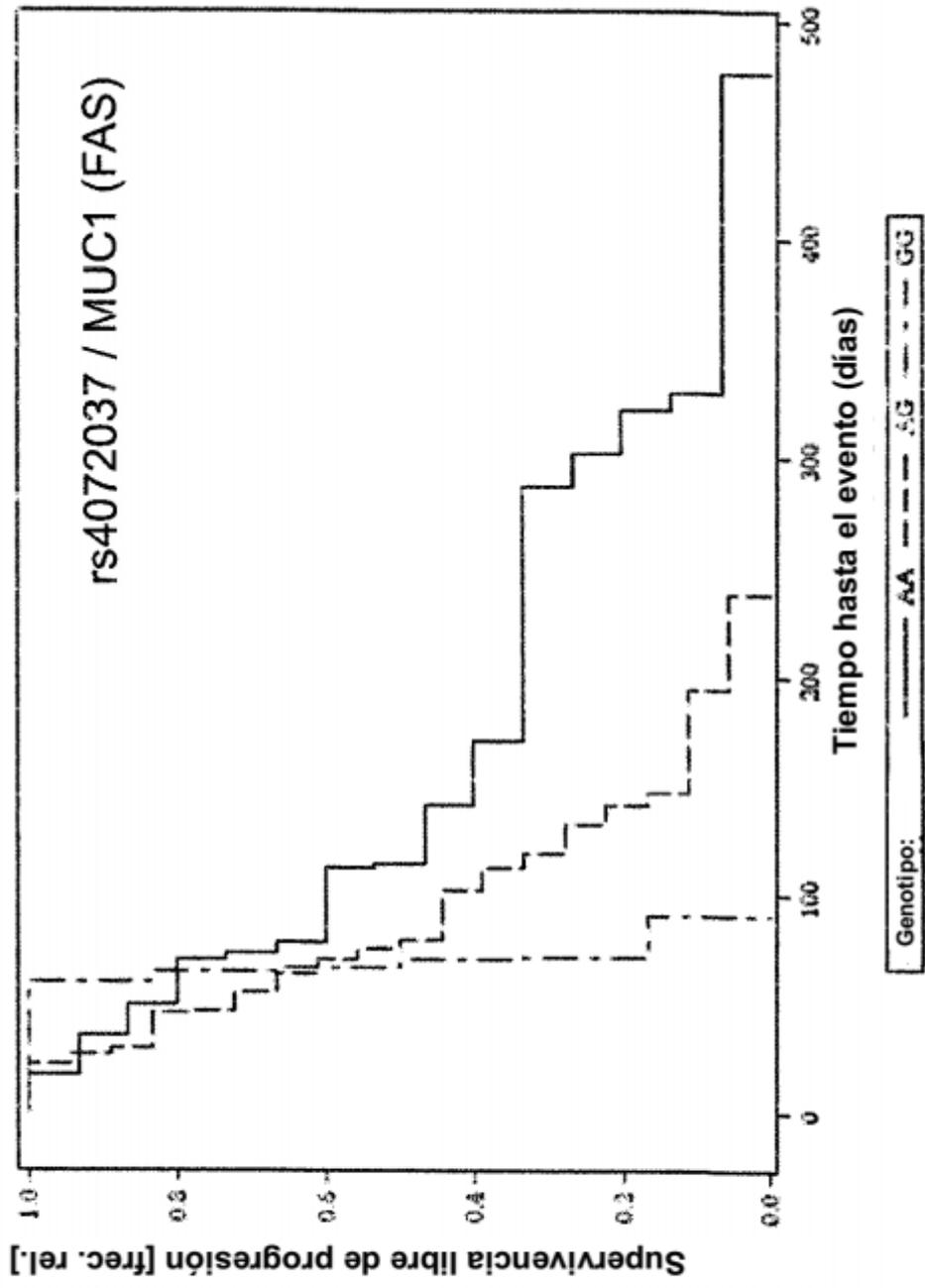


Figura 10

Figura 11

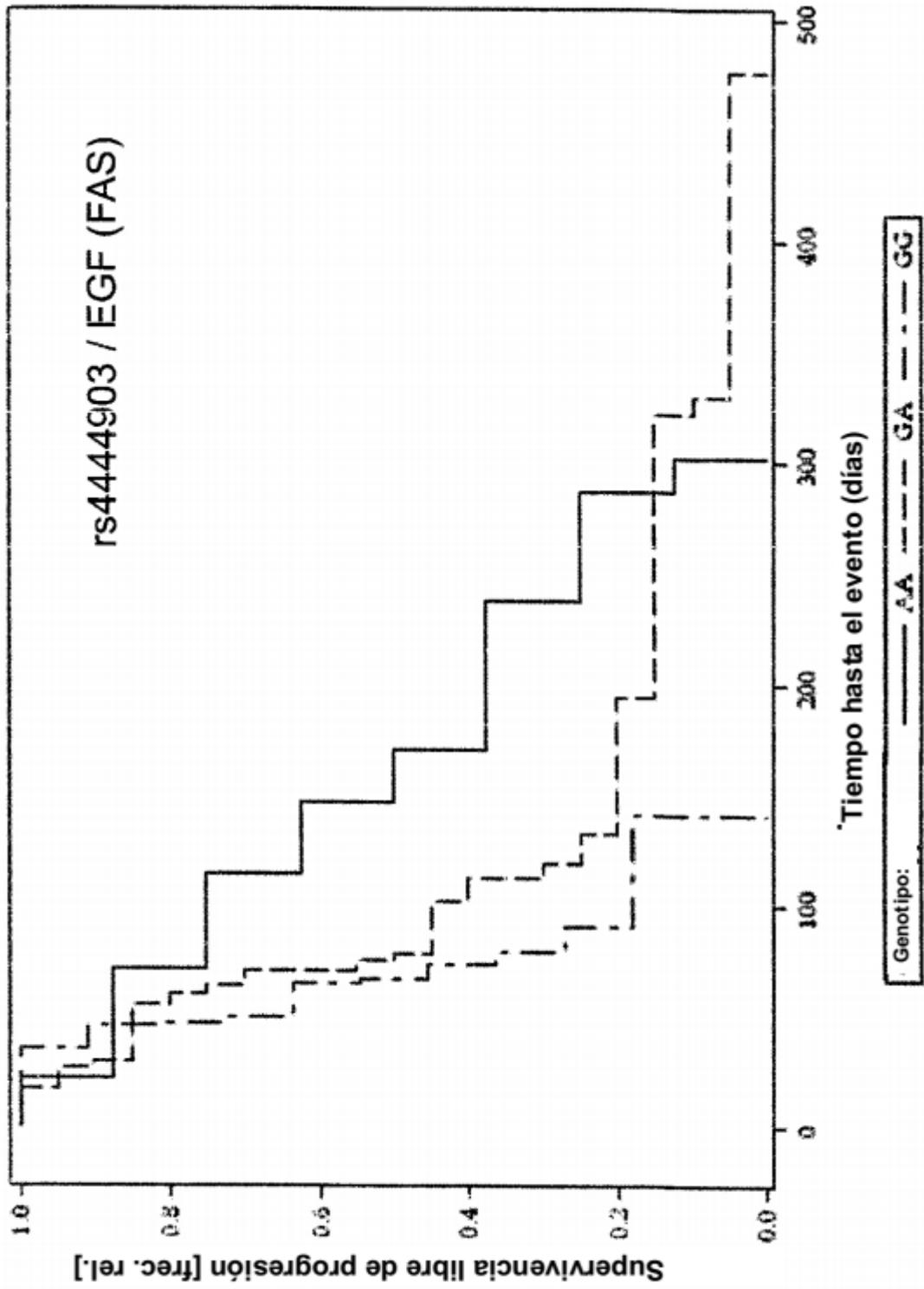


Figura 12

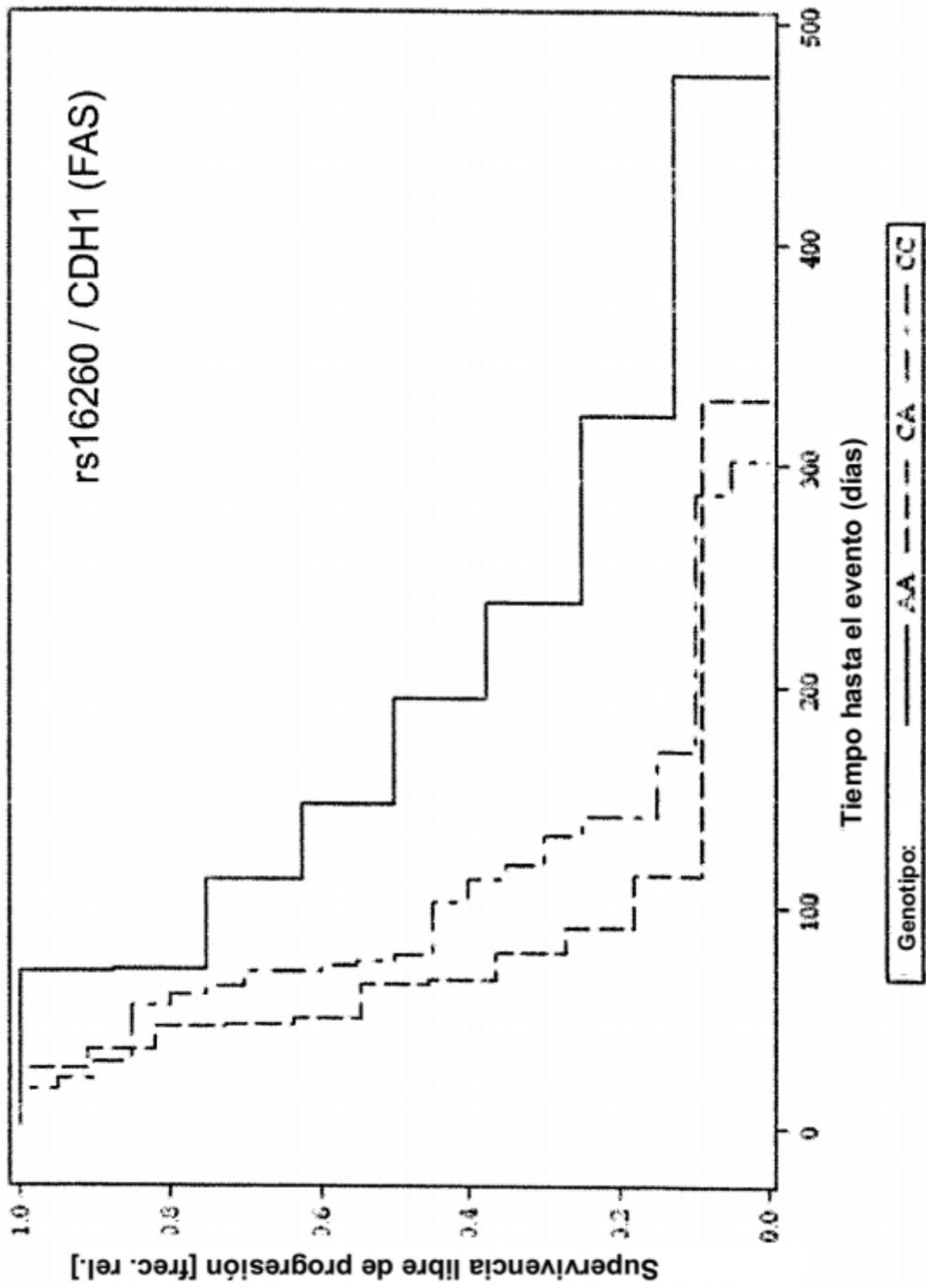


Figura 13

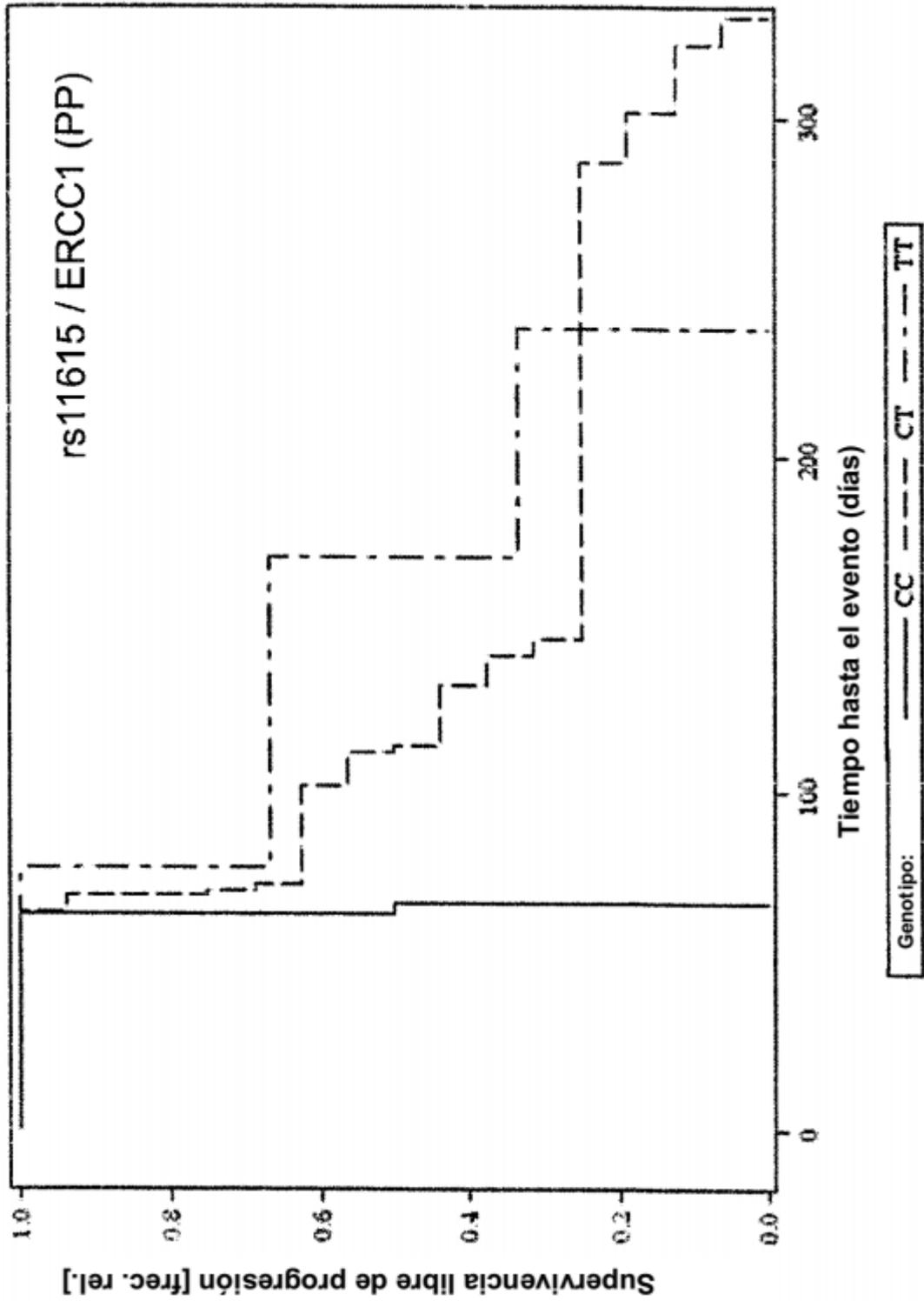


Figura 14

