



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

BT

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION
PCT- FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

10-61059

22. TITULO

**ANTICUERPOS ANTIMESOTELINA Y USOS DE LOS
MISMOS**

CLASIFICACION
INTERNACIONAL

SOLICITANTE

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO

BERLIN, ALEMANIA

APODERADO

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Bogotá, D.C.,

26-06-2010

PETITOR

SÚPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-061059-00000-0000

Fecha: 2010-05-21 15:58:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 284FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1	SOLICITUD DE:			☒ Patente de Invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Dirección: Müllerstrasse 13353, BERLIN, ALEMANIA Nacionalidad o domicilio: BERLIN, ALEMANIA Lugar de Constitución: BERLIN, ALEMANIA Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual: _____ Número:		
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202 BOGOTA D.C., COLOMBIA Teléfono: 2444096 Fax: 2442496 E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cuál Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S. BOGOTA		
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER HOJA ANEXA Dirección: Nacionalidad o Domicilio:				
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP08/009756 Fecha: 19-11-08 Publicacion Internacional No. WO 2009/068204 A1 Fecha: 04 - 06 - 09				
6	Título (54): ANTICUERPOS ANTIMESOTELINA Y USOS DE LOS MISMOS				
7	Clasificación internacional (51) _____				
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) Pais de Origen US	(32) Fecha 26/11/2007	(31) Número de Solicitud 61/004,378	
9	Comprobante de pago No.		Fecha:		
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.					

INVENTORES

- 1) **KAHNERT, Antje**
Sadowastr. 17
42115 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 2) **LIGHT, David**
614 South Freemont Street,
San Mateo CA 94402, ESTADOS UNIDOS
Nacionalidad: Estadounidense
- 3) **SCHNEIDER, Douglas**
3329 Walnut Lane,
Lafayette, CA 94549, ESTADOS UNIDOS
Nacionalidad: Estadounidense
- 4) **PARRY, Renate**
21 Kingwood Road, Oakland,
CA 94619, ESTADOS UNIDOS
Nacionalidad: Estadounidense
- 5) **SATOZAWA, Noburu**
2-17-16-1102 Minamicho
Chuo-ku, Chiba
Chiba, 260-0842, JAPON
Nacionalidad: Japonesa
- 6) **HEITNER HANSEN, Tara, Renee**
Gammel Kongevej 23.3 sal
DK-1610 København V, DINAMARCA
Nacionalidad: Dinamarquesa
- 7) **STEIDI, Stefan**
Planeggerstrasse 37,
82141 München, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 8) **SCHUBERT, Ulrike**
Beinhofstr. 3,
81247 München, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

ANEXOS

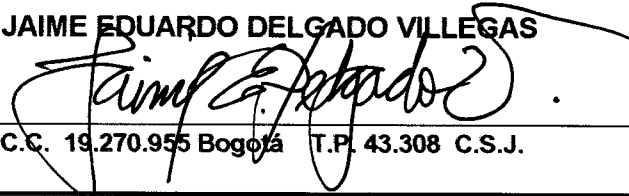
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12X12 cm.
- ☐ De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
- ☒ Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
- ☒ Publicación Internacional No. WO 2009/068204 A1

FIGURA CARACTERISTICA

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:



C.C. 19.270.955 Bogotá T.P. 43.308 C.S.J.

Autenticarlo ante Notario con el lleno de la Certificación Notarial y refrendarlo por Apostilla o Consulado.

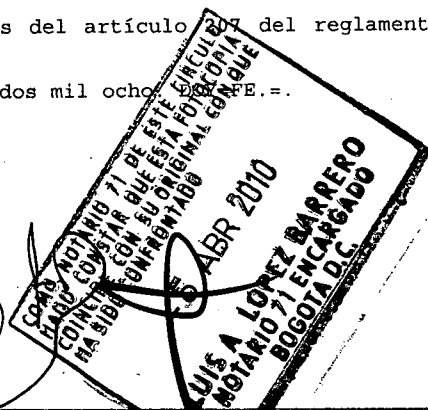
...//GITIMACIÓN: YO, SANTIAGO RUBIO LINIERS, Notario del Ilustre colegio de Madrid con residencia en esta Capital: -----

Conozco y considero legítima la firma que antecede de José Antonio Hernández Rodríguez. Y que he levantado acta del presente documento , con el número 1.632 de mi protocolo, a los efectos del artículo 7 del reglamento Notarial. En Madrid a veintiuno de julio de dos mil ocho

SELO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES



Santiago



Apostille (o legalización única)
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
(Real Decreto 2433/1978, de 2 de octubre)

1. Pais: *España*
El presente documento público
2. Ha sido firmado por *D. Santiago Rubio Liniers*
3. Actuando en calidad de *NOTARIO*
Se halla sellado/timbrado con *el de su Notaría*
CERTIFICADO
4. En Madrid
5. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid
6. El *29 JUL. 2008*
7. Con el número *55758*
8. Sello/timbre:
9. Firma:
- 10.

Don Gonzalo de la Mata Posadas
Firma delegada del Decano

JP

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BAYER HEALTHCARE AG
Law and Patents
Patents and Licensing
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 03 March 2009 (03.03.2009)	
Applicant's or agent's file reference BHC071093-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2008/009756	International filing date (day/month/year) 19 November 2008 (19.11.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 26 November 2007 (26.11.2007)
Applicant BAYER HEALTHCARE AG et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
26 November 2007 (26.11.2007)	61/004,378	US	26 February 2009 (26.02.2009)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Agnes Wittmann-Regis

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail PT06.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 06

Form PCT/IB/304 (October 2005)

1/DY73ELM50

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q18
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 08 April 2009 (08.04.2009)	ALLIEMAGNE
Applicant's or agent's file reference BHC071093-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2008/009756	International filing date (day/month/year) 19 November 2008 (19.11.2008)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address BAYER HEALTHCARE AG 51368 Leverkusen Germany	State of Nationality	State of Residence
	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
E-mail address		

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13353 Berlin Germany		State of Nationality	State of Residence
		DE	DE
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The above change is to be recorded also in respect of the common representative, as indicated in the addressee box at the top of this form.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Blanc Veronique
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail PT06.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 06

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q18
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 17 May 2010 (17.05.2010)	
Applicant's or agent's file reference BHC071093-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2008/009756	International filing date (day/month/year) 19 November 2008 (19.11.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

KAHNERT, Antje
Barbarossaplatz 4
40545 Düsseldorf
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

KAHNERT, Antje
Sadowastr. 17
42115 Wuppertal
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Berrichi Nasr-Edine

Facsimile No. +41 22 338 89 70

e-mail pt06.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 06

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/EGOUPQR80

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q18
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 17 May 2010 (17.05.2010)	
Applicant's or agent's file reference BHC071093-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2008/009756	International filing date (day/month/year) 19 November 2008 (19.11.2008)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address SCHNEIDER, Douglas 3329 Walnut Lane Lafayette, CA 84549 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address SCHNEIDER, Doug 3329 Walnut Lane Lafayette, CA 94549 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned ☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 70	Authorized officer Berrichi Nasr-Edine e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
---	---

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q18
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 17 May 2010 (17.05.2010)	
Applicant's or agent's file reference BHC071093-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2008/009756	International filing date (day/month/year) 19 November 2008 (19.11.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address SATOZAWA, Noboru 405-1-406 Mobara Mobara, Chiba 297-0026 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address SATOZAWA, Noboru 2-17-16-1102, Minamicho Chuo-Ku, Chiba Chiba, 260-0842 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Berrichi Nasr-Edine e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
---	---

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Form PCT/IB/306 (January 2009)

I/EGOU4H500

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q18
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 17 May 2010 (17.05.2010)	
Applicant's or agent's file reference BHC071093-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2008/009756	International filing date (day/month/year) 19 November 2008 (19.11.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

HEITNER HANSEN, Tara, Renee
Gammel Kongevej 23.3. sal
DK-1610 København V
Denmark

State of Nationality

DK

State of Residence

DK

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

HEITNER HANSEN, Tara, Renee
Gammel Kongevej 23.3. sal
DK-1610 København V
Denmark

State of Nationality

DK

State of Residence

DK

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Berrichi Nasr-Edine

Facsimile No. +41 22 338 89 70

e-mail pt06.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 06

Form PCT/IB/306 (January 2009)

I/EGOU0MRC0

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 June 2009 (04.06.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/068204 A1

(51) International Patent Classification:
C07K 16/30 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(74) Common Representative: **BAYER SCHERING
PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**; Law and
Patents, Patents and Licensing, Building Q18, 51368
Leverkusen (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2008/009756

(22) International Filing Date:
19 November 2008 (19.11.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/004,378 26 November 2007 (26.11.2007) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): **BAYER
SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **KAHNERT, Antje**
[DE/DE]; Barbarossaplatz 4, 40545 Düsseldorf (DE).
LIGHT, David [US/US]; 614 South Freemont Street,
San Mateo, CA 94402 (US). **SCHNEIDER, Douglas**
[US/US]; 3329 Walnut Lane, Lafayette, CA 84549 (US).
PARRY, Renate [US/US]; 21 Kingwood Road, Oak-
land, CA 94619 (US). **SATOZAWA, Noboru** [JP/JP];
405-1-406 Mobara, Mobara, Chiba 297-0026 (JP). **HEIT-
NER, Tara** [DK/DK]; Gammel Kongevej 23.3. sal,
DK-1610 Kopenhagen (DK). **STEIDL, Stefan** [DE/DE];
Planeggerstrasse 37, 82141 München (DE). **SCHUBERT,
Ulrike** [DE/DE]; Beinhofstr. 3, 81247 München (DE).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments
- with sequence listing part of description published sepa-
rately in electronic form and available upon request from
the International Bureau

(54) Title: ANTI-MESOTHELIN ANTIBODIES AND USES THEREFOR

(57) Abstract: The present invention provides recombinant antigen-binding regions and antibodies and functional fragments con-
taining such antigen-binding regions that are specific for the membrane-anchored, 40.kDa mesothelin polypeptide, which is overex-
pressed in several tumors, such as pancreatic and ovarian tumors, mesothelioma and lung cancer cells. These antibodies, accordingly,
can be used to treat these and other disorders and conditions. Antibodies of the invention also can be used in the diagnostics field,
as well as for further investigating the role of mesothelin in the progression of disorders associated with cancer. The invention also
provides nucleic acid sequences encoding the foregoing antibodies, vectors containing the same, pharmaceutical compositions and
kits with instructions for use.

WO 2009/068204 A1

Anti-Mesothelin Antibodies and Uses Therefor

The present invention provides recombinant antigen-binding regions and antibodies and functional fragments containing such antigen-binding regions that are specific for the membrane-anchored, 40 kDa mesothelin polypeptide, which is overexpressed in several tumors, such as pancreatic and ovarian tumors, mesothelioma and lung cancer cells. These antibodies, accordingly, can be used to treat these and other disorders and conditions. Antibodies of the invention also can be used in the diagnostics field, as well as for further investigating the role of mesothelin in the progression of disorders associated with cancer. The invention also provides nucleic acid sequences encoding the foregoing antibodies, vectors containing the same, pharmaceutical compositions and kits with instructions for use.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Antibody-based therapy is proving very effective in the treatment of various cancers, including solid tumors. For example, HERCEPTIN® has been used successfully to treat breast cancer. Central to the development of a successful antibody-based therapy is isolation of antibodies against cell-surface proteins found to be preferentially expressed on tumor cells. The mesothelin precursor polypeptide is a glycoposphatidylinositol (GPI)-anchored, glycosylated cell surface protein that is proteolytically cleaved to a 30 kDa N-terminal secreted polypeptide and a 40 kDa, C-terminal polypeptide, which predominantly occurs in the membrane-bound, GPI-anchored form (Chang, K. and I. Pastan, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, (1996) 93(1):136), and which is named mesothelin herein.

Mesothelin is preferentially expressed by certain tumor cells, particularly mesothelioma cells, pancreatic tumor cells and ovarian carcinoma cells, while its expression is limited in normal tissue, making it an ideal target for tumor therapy (Argani, P. *et al.*, Clin. Cancer Res. (2001) 7(12): 3862; Hassan, R., *et al.*, Clin. Cancer Res. (2004) 10(12 Pt 1):3937). The function of mesothelin is unknown, and no apparent reproductive, hematologic, or anatomic abnormalities were observed in mice deficient in mesothelin gene expression (Bera, T.K. and I. Pastan, Mol. Cell. Biol. (2000) 20(8):2902).

Antibody-based, targeted therapy against mesothelin-expressing cancer cells has been proposed for the treatment of lung, ovarian and pancreatic cancer. Mab K1 was the first antibody to membrane-bound mesothelin polypeptide which was described (Chang, K., *et al.*, Int. J. Cancer, (1992) 50(3):373). Mab K1 was generated by immunizing mice. Due to low affinity and poor internalization rates of the antibody, an immunotoxin consisting of Mab K1 linked to a chemically modified truncated form of Pseudomonas exotoxin A was not considered suitable for clinical development (Hassan, R., *et al.*, J. Immunother. (2000) 23(4):473; Hassan, R., *et al.*, Clin. Cancer Res. (2004) 10(12 Pt 1): 3937). Subsequently, single-chain antibodies with higher affinities were developed, including SS1-(dsFv)-PE38, which showed killing activity of tumor cells in vitro (Hassan, R., *et al.*, Clin. Cancer Res. (2002) 8(11): 3520) as well as potency in a murine model of human mesothelin-expressing tumors (Fan, D., *et al.*, Mol. Cancer Ther. (2002) 1(8): 595). These data validate mesothelin as a suitable target for immunotherapy of multiple cancers. However, in clinical trials, SS1-(dsFv)-PE38 was immunogenic, preventing a second administration for the majority of patients. Furthermore, SS1-(dsFv)-PE38 has been shown to have a fast blood clearance and

attempts are being reported to increase the molecular weight by pegylating the fusion protein (Filpula, D., *et al.*, Bioconjugate Chem. (2007) 18(3): 773).

MS-1, MS-2 and MS-3 are mesothelin-binding antibodies which elicit immune effector activity at the cell surface due to their human IgG1 isotype and
5 internalize into mesothelin expressing cells (WO 2006/099141 A2). One of these antibodies, the unconjugated IgG anti-mesothelin antibody MOR Ab 009 is currently being tested in a clinical trial for therapeutic effects in the treatment of pancreatic cancer.

The predictive value of xenograft murine cancer models for clinical outcome
10 of immunotoxin cancer therapy is often limited by a lack of cross-reactivity of the therapeutic antibodies with their murine homologues, which leads to reduced unspecific binding to normal tissue. On the other hand, neutralizing anti-mouse Fv antibodies which are formed in patients being treated with murine or chimeric antibodies may result in either dose-limiting toxicity or diminished therapeutic
15 potency. Thus, to fully exploit the potential of specific mesothelin expression in cancer therapy, targeting antibodies are required which combine the advantages of increased affinities and reduced dissociation rates with a fully human variable chain format, and with murine cross-reactivity.

A further necessary feature of novel antibodies is invariant affinity to
20 different cancer cell lines expressing mesothelin on their surface. Mesothelin is a highly variable protein, undergoing post-translational proteolytic digestion as well as glycosylation at multiple sites (Hassan, R., *et al.*, Clin. Cancer Res. (2004) 10(12 Pt 1): 3937). Variability extends to the transcriptional level, since three different splice variants have been detected, although transcript variant 1
25 (NM_005823) seems to represent the major species present in tumor cell lines tested so far (Muminova, Z.E., *et al.*, BMC Cancer (2004) 4:19; Hellstrom, I., *et*

al., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. (2006) 15(5):1014). Thus, effective anti-mesothelin antibodies must bind to an epitope invariantly presented by tumor cells from different patients, independently of individual variance including, but not restricted to, variances in glycosylation patterns, which leads to the expression of
5 different forms of mesothelin.

Provided herein are antibodies, antigen-binding antibody fragments thereof, or variants thereof, that bind to mesothelin with high and invariant affinity, internalize efficiently, and that are preferably cross-reactive to mesothelin from another species. Also provided are antibody-based therapies for cancer, in
10 particular for mesothelin expressing tumors, for example pancreatic, ovarian, or lung cancer, using antibodies, antigen-binding antibody fragments thereof, or variants thereof, that facilitate delivery of therapeutically active agents to cancer cells.

15

SUMMARY OF THE INVENTION

It is an object of the invention to provide human and humanized antibodies, or antigen-binding antibody fragments thereof, or variants thereof, that are highly selective for the 40 kDa, C-terminal extracellular part of the mesothelin precursor
20 polypeptide, and which may be employed in methods for detection of mesothelin expression, which is associated with disease states such as cancer of the pancreas, ovary, and lung, and in the treatment of such disease states. Toward these ends, it is an object of the invention to provide isolated human antibodies, or antigen binding antibody fragments thereof, that specifically bind to an epitope present in
25 the mesothelin polypeptide (SEQ ID NO:370), which is invariantly presented by mesothelin-expressing cancer cell lines, and which is bound by these antibodies with comparable affinities. As used herein, the term 'invariant presentation' of the

epitope refers to the presence of an epitope recognized by a particular antibody on a broad range of mesothelin expressing tumor cell lines which express different forms of mesothelin. As used herein, different 'forms' of mesothelin include, but are not restricted to, different glycoforms, different isoforms or mesothelin polypeptides which undergo different translational and posttranslational modifications. As used herein, the term 'comparable affinities' refers to half-maximal antibody potency (EC_{50}) values obtained by Scatchard Analysis of FACS data of antibody binding to cells expressing different forms of mesothelin, which do not differ by more than factor 10, or, preferably, factor 5, or, even preferably, factor 2.

It is another object of the invention to provide antibodies, or antigen-binding antibody fragments thereof, or variants thereof that are safe for human administration.

It is another object of the invention to provide antibodies, or antigen-binding antibody fragments thereof, or variants thereof, which bind to human mesothelin and are cross-reactive to mesothelin of another species. Preferably said other species is a rodent, such as for example mouse or rat. Most preferably the antibodies, or antigen-binding antibody fragments thereof, or variants thereof bind to human mesothelin and are cross-reactive to murine mesothelin.

It is another object of the invention to provide antibodies, or antigen-binding antibody fragments thereof, or variants thereof, which invariantly bind to different mesothelin-expressing cell lines with comparable affinity. As used herein, the term 'invariant binding' of a particular antibody to mesothelin refers to its ability to bind to mesothelin on a broad range of mesothelin-expressing cancer cell lines which express different forms of mesothelin. Invariant binding may be caused by, but is not restricted to, the fact that antibodies, or antigen-binding antibody

fragments thereof, or variants thereof, recognize an epitope of mesothelin that is not masked by another extracellular antigen, such as cancer antigen 125 (CA125), which interacts with mesothelin.

It is another object of the invention to provide antibodies or variants thereof, which bind to different mesothelin-expressing cancer cells or tumor cells and elicit immune effector activity (e.g. ADCC or CDC) against mesothelin-expressing cancer cells, by using one or more antibodies or variants thereof, of the invention.

It is another object of the invention to provide antibodies, or antigen-binding antibody fragments thereof, or variants thereof, which are internalized following binding to a mesothelin expressing cell. It is also an object of the present invention to provide methods for treating disease by delivering cytotoxic drugs or drug-releasing enzymes to mesothelin-expressing cancer cells, by using one or more antibodies, or antigen-binding antibody fragments thereof, or variants thereof, of the invention.

It is another object of the invention to provide antibodies which constitute a tool for diagnosis of malignant or dysplastic conditions in which mesothelin expression is elevated compared to normal tissue. Provided are anti-mesothelin antibodies conjugated to a detectable marker. Preferred markers are a radiolabel, an enzyme, a chromophore or a fluorescer.

The invention is also related to polynucleotides encoding the antibodies of the invention, cells expressing the antibodies of the invention, methods for producing the antibodies of the invention, methods for inhibiting the growth of dysplastic cells using the antibodies, and methods for treating and detecting cancer using the antibodies.

8

The invention provides antibodies that are distinguished from Mab K1, SS1, MS-1, MS-2 and MS-3 in that they a) invariantly bind to mesothelin b) are cross-reactive to murine mesothelin c) bind to mesothelin with lower affinities d) internalize efficiently into mesothelin-expressing cells, and e) contain human
5 variable regions.

These and other objects of the invention are more fully described herein.

In one aspect, the invention provides an isolated antibody or functional antibody fragment that contains an antigen-binding region that is specific for an
10 epitope of the 40 kDa mesothelin polypeptide.

Such an antibody or functional fragment thereof may contain an antigen-binding region that contains an H-CDR3 region depicted in SEQ ID NO: 67-98; the antigen-binding region may further include an H-CDR2 region depicted in SEQ ID NO:31-66; and the antigen-binding region also may contain an H-CDR1
15 region depicted in SEQ ID NO:1-30. Such a mesothelin -specific antibody of the invention may contain an antigen-binding region that contains an L-CDR3 region depicted in SEQ ID NO:160-197; the antigen-binding region may further include an L-CDR1 region depicted in SEQ ID NO:99-128; and the antigen-binding region also may contain an L-CDR2 region depicted in SEQ ID NO:129-159.

20 Peptide variants of the sequences disclosed herein are also embraced by the present invention. Accordingly, the invention includes anti-mesothelin antibodies having a heavy chain amino acid sequence with: at least 60 percent sequence identity in the CDR regions with the CDR regions depicted in SEQ ID NO:1- 197 ; and/or at least 80 percent sequence homology in the CDR regions
25 with the CDR regions depicted in SEQ ID NO: 1-197. Further included are anti-

mesothelin antibodies having a light chain amino acid sequence with: at least 60 percent sequence identity in the CDR regions with the CDR regions depicted in SEQ ID NO: 1-197; and/or at least 80 percent sequence homology in the CDR regions with the CDR regions depicted in SEQ ID NO: 1-197.

5 An antibody of the invention may be an IgG (*e.g.*, IgG₁), while an antibody fragment may be a Fab or scFv, for example. An inventive antibody fragment, accordingly, may be, or may contain, an antigen-binding region that behaves in one or more ways as described herein.

10 The invention also is related to isolated nucleic acid sequences, each of which can encode an antigen-binding region of a human antibody or functional fragment thereof that is specific for an epitope of mesothelin. Such a nucleic acid sequence may encode a variable heavy chain of an antibody and include a sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOS 284-326: or a nucleic acid sequence that hybridizes under high stringency conditions to the
15 complementary strand of SEQ ID NO: 284-326. The nucleic acid might encode a variable light chain of an isolated antibody or functional fragment thereof, and may contain a sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOS: 327-369, or a nucleic acid sequence that hybridizes under high stringency conditions to the complementary strand of SEQ ID NO: 327-369.

20 Nucleic acids of the invention are suitable for recombinant production. Thus, the invention also relates to vectors and host cells containing a nucleic acid sequence of the invention.

25 Compositions of the invention may be used for therapeutic or prophylactic applications. The invention, therefore, includes a pharmaceutical composition containing an inventive antibody (or functional antibody fragment) and a

pharmaceutically acceptable carrier or excipient therefor. In a related aspect, the invention provides a method for treating a disorder or condition associated with the undesired presence of mesothelin expressing cells. Such method contains the steps of administering to a subject in need thereof an effective amount of the
5 pharmaceutical composition that contains an inventive antibody as described or contemplated herein.

The invention also provides instructions for using the antibody library to isolate one or more members of such library that binds specifically and invariantly to mesothelin.

DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 shows anti-mesothelin antibody epitope grouping by Biacore pairwise binding analysis. Competitive binding of pairs of antibodies was determined by immobilizing one antibody to the sensor chip, binding soluble mesothelin to this
5 antibody and immediately binding a second antibody to mesothelin. Pairs of antibodies which recognize the same or overlapping epitopes on mesothelin cannot bind simultaneously. All combinations of antibody pairs were tested. Representative data for MF-T are shown (A). Panel B depicts the relative positions of epitopes of seven anti-mesothelin antibodies, in which competition is
10 depicted by overlapping circles.

Figure 2 shows different forms of mesothelin recognized by antibodies of the invention. 1. and 2.: MF-J binding to mesothelin in OVCAR-3 cell extracts; 3. and 4.: MF-J binding to mesothelin in CHO-A9 cell extracts; 5. MF-J binding to
15 mesothelin in NCI-H226 cell extracts; 6. MF-J binding to recombinant, deglycosylated mesothelin; 7. MOR06635 binding to OVCAR-3 cell extracts; and 8. MOR06635 binding to NCI-H226 cell extracts.

Figure 3 shows that cancer antigen 125 (CA125) binds mesothelin when it is bound to a subset of mesothelin antibodies including MOR06640 and MF-T,
20 while other antibodies, such as MF-226, compete with CA125 for mesothelin binding. Data shown are relative light units (RLU) detected by SECTOR Light Imager (Meso Scale Discovery). Plates were coated with the mesothelin antibody depicted. Mesothelin was added at the concentrations indicated and titrated down. CA125 was bound subsequently at a constant concentration. Detection was

performed with a mouse anti-CA125 antibody and an MSD Sulfo tag labelled anti mouse FAB antibody.

Figure 4 provides data on internalization of ¹²⁵I-anti-mesothelin antibodies on CHO-A9 cells expressing mesothelin. Relative internalization of seven anti-mesothelin mabs, including the commercial positive control K1, in the absence (A), and in the presence (B) of the stabilizing second antibody. Representative data using MF-226 plus second antibody, showing relative amounts of dissociated, surface-bound and internalized antibody at 37o C over time (C) is compared with that at the non-permissive temperature of 0o C (D).

10

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is based on the discovery of novel antibodies that are specific to or have a high affinity for mesothelin and can deliver a therapeutic benefit to a subject. The antibodies of the invention, which may be human or humanized, can be used in many contexts, which are more fully described herein.

15

Definitions

A "human" antibody or functional human antibody fragment is hereby defined as one that is not chimeric (e.g., not "humanized") and not from (either in whole or in part) a non-human species. A human antibody or functional antibody fragment can be derived from a human or can be a synthetic human antibody. A "synthetic human antibody" is defined herein as an antibody having a sequence derived, in whole or in part, *in silico* from synthetic sequences that are based on the analysis of known human antibody sequences. *In silico* design of a human antibody sequence or fragment thereof can be achieved, for example, by analyzing

25

a database of human antibody or antibody fragment sequences and devising a polypeptide sequence utilizing the data obtained therefrom. Another example of a human antibody or functional antibody fragment is one that is encoded by a nucleic acid isolated from a library of antibody sequences of human origin (*i.e.*,
5 such library being based on antibodies taken from a human natural source). Examples of human antibodies include HuCAL antibodies as described in Knappik et al., J. Mol. Biol. (2000) 296:57 and U.S. Patent No. 6,300,064.

A "humanized antibody" or functional humanized antibody fragment is
10 defined herein as one that is (i) derived from a non-human source (*e.g.*, a transgenic mouse which bears a heterologous immune system), which antibody is based on a human germline sequence; or (ii) chimeric, wherein the variable domain is derived from a non-human origin and the constant domain is derived from a human origin or (iii) CDR-grafted, wherein the CDRs of the variable
15 domain are from a non-human origin, while one or more frameworks of the variable domain are of human origin and the constant domain (if any) is of human origin.

As used herein, an antibody "binds specifically to," is "specific to/for" or "specifically recognizes" an antigen (here, mesothelin) if such antibody is able to
20 discriminate between such antigen and one or more reference antigen(s), since binding specificity is not an absolute, but a relative property. In its most general form (and when no defined reference is mentioned), "specific binding" is referring to the ability of the antibody to discriminate between the antigen of interest and an unrelated antigen, as determined, for example, in accordance with one of the
25 following methods. Such methods comprise, but are not limited to Western blots, ELISA-, RIA-, ECL-, IRMA-tests and peptide scans. For example, a standard

ELISA assay can be carried out. The scoring may be carried out by standard color development (*e.g.* secondary antibody with horseradish peroxidase and tetramethyl benzidine with hydrogenperoxide). The reaction in certain wells is scored by the optical density, for example, at 450 nm. Typical background (=negative reaction) may be 0.1 OD; typical positive reaction may be 1 OD. This means the difference positive/negative can be more than 10-fold. Typically, determination of binding specificity is performed by using not a single reference antigen, but a set of about three to five unrelated antigens, such as milk powder, BSA, transferrin or the like.

However, "specific binding" also may refer to the ability of an antibody to discriminate between the target antigen and one or more closely related antigen(s), which are used as reference points. Additionally, "specific binding" may relate to the ability of an antibody to discriminate between different parts of its target antigen, *e.g.* different domains or regions of mesothelin, such as epitopes in the N-terminal or in the C-terminal region of mesothelin, or between one or more key amino acid residues or stretches of amino acid residues of mesothelin.

Also, as used herein, an "immunoglobulin" (Ig) hereby is defined as a protein belonging to the class IgG, IgM, IgE, IgA, or IgD (or any subclass thereof), and includes all conventionally known antibodies and functional fragments thereof. A "functional fragment" or "antigen-binding antibody fragment" of an antibody/immunoglobulin hereby is defined as a fragment of an antibody/immunoglobulin (*e.g.*, a variable region of an IgG) that retains the antigen-binding region. An "antigen-binding region" of an antibody typically is found in one or more hypervariable region(s) of an antibody, *i.e.*, the CDR-1, -2, and/or -3 regions; however, the variable "framework" regions can also play an important role in antigen binding, such as by providing a scaffold for the CDRs. Preferably, the "antigen-binding region" comprises at least amino acid residues 4

to 103 of the variable light (VL) chain and 5 to 109 of the variable heavy (VH) chain, more preferably amino acid residues 3 to 107 of VL and 4 to 111 of VH, and particularly preferred are the complete VL and VH chains (amino acid positions 1 to 109 of VL and 1 to 113 of VH; numbering according to WO 5 97/08320). A preferred class of immunoglobulins for use in the present invention is IgG. "Functional fragments" of the invention include Fab, Fab', F(ab')₂, and Fv fragments; diabodies; linear antibodies; single-chain antibody molecules (scFv); and multispecific antibodies formed from antibody fragments (C. A. K Borrebaeck, editor (1995) Antibody Engineering (Breakthroughs in Molecular 10 Biology), Oxford University Press; R. Kontermann & S. Duebel, editors (2001) Antibody Engineering (Springer Laboratory Manual), Springer Verlag). An antibody other than a "bispecific" or "bifunctional" antibody is understood to have each of its binding sites identical. The F(ab')₂ or Fab may be engineered to minimize or completely remove the intermolecular disulphide interactions that 15 occur between the C_{H1} and C_L domains.

An antibody of the invention may be derived from a recombinant antibody library that is based on amino acid sequences that have been designed *in silico* and encoded by nucleic acids that are synthetically created. *In silico* design of an antibody sequence is achieved, for example, by analyzing a database of human 20 sequences and devising a polypeptide sequence utilizing the data obtained therefrom. Methods for designing and obtaining *in silico*-created sequences are described, for example, in Knappik *et al.*, J. Mol. Biol. (2000) 296:57; Krebs *et al.*, J. Immunol. Methods. (2001) 254:67; and U.S. Patent No. 6,300,064 issued to Knappik *et al.*, which hereby are incorporated by reference in their entirety.

25 As used herein, different 'forms' of antigen, e.g. mesothelin, are hereby defined as different protein molecules resulting from different translational and

posttranslational modifications, such as, but not limited to, differences in splicing of the primary mesothelin transcript, differences in glycosylation, and differences in posttranslational proteolytic cleavage.

As used herein, the term 'invariant binding' of a particular antibody to mesothelin refers to its ability to bind to mesothelin on a broad range of mesothelin-expressing cancer cell lines which express different forms of mesothelin. For invariantly binding antibodies, EC50 values determined by FACS titration on two distinct cancer cell lines might differ no more than 10fold, or, preferably, 5fold, and most preferably between 1 and 3fold.

As used herein, the term 'epitope' includes any protein determinant capable of specific binding to an immunoglobulin or T-cell receptor. Epitopic determinants usually consist of chemically active surface groupings of molecules such as amino acids or sugar side chains and usually have specific three dimensional structural characteristics, as well as specific charge characteristics. Two antibodies are said to 'bind the same epitope' if one antibody is shown to compete with the second antibody in a competitive binding assay, by any of the methods well known to those of skill in the art.

Antibodies of the Invention

The present invention relates to methods to inhibit growth of mesothelin-positive cancer cells and the progression of neoplastic disease by providing anti-mesothelin antibodies. Provided are human monoclonal antibodies, antigen-binding antibody fragments thereof, and variants of the antibodies and fragments, that specifically bind to the 40 kDa, C-terminal domain of the mesothelin precursor polypeptide (SEQ ID NO 370), which is named 'mesothelin' herein.

The antibodies, antigen-binding antibody fragments, and variants of the antibodies and fragments of the invention are comprised of a light chain variable region and a heavy chain variable region. Variants of the antibodies or antigen-binding antibody fragments contemplated in the invention are molecules in which
5 the binding activity of the antibody or antigen-binding antibody fragment for mesothelin is maintained.

Throughout this document, reference is made to the following representative antibodies of the invention: "MF-J", "MOR07265", "MOR06631", "MOR06635", "MOR06669", "MOR07111", "MOR06640", "MOR06642", "MOR06643", "MF-226", "MOR06626", "MOR06638", "MF-A", "MOR06657",

5 "MF-T", "MF1", "MF-5", "MF-8", "MF-24", "MF-25", "MF-27", "MF-73", "MF-78", "MF-84", "MF-101", "MF-230", "MF-236", "MF-252", "MF-257", "MF-423", "MF-427", "MF-428", MF-C", "MF-I", "MF-L", "MF-M", "MF-P", "MF-Q", MF-S", "MF-V", "MF-W", and "MF-Y". MF-J represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 284 (DNA)/SEQ ID

10 NO: 198 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 327 (DNA)/SEQ ID NO: 241 (protein). MOR 07265 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 285 (DNA)/SEQ ID NO: 199 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 328 (DNA)/SEQ ID NO: 242 (protein). MOR 06631 represents an antibody having a

15 variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 286 (DNA)/SEQ ID NO: 200 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 329 (DNA)/SEQ ID NO: 243 (protein). MOR 06669 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 287 (DNA)/SEQ ID NO: 201 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 330

20 (DNA)/SEQ ID NO: 244 (protein). MOR 07111 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 288 (DNA)/SEQ ID NO: 202 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 331 (DNA)/SEQ ID NO: 245 (protein). MOR 06640 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 289 (DNA)/SEQ ID NO:

25 203 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 332 (DNA)/SEQ ID NO: 246 (protein). MOR 06642 represents an antibody having a

variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 290 (DNA)/SEQ ID NO: 204 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 333 (DNA)/SEQ ID NO: 247 (protein). MOR 06643 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 291 (DNA)/SEQ ID NO: 205 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 334 (DNA)/SEQ ID NO: 248 (protein). MF-226 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 292 (DNA)/SEQ ID NO: 206 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 335 (DNA)/SEQ ID NO: 249 (protein). MOR 06626 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 293 (DNA)/SEQ ID NO: 207 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 336 (DNA)/SEQ ID NO: 250 (protein). MOR 06635 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 294 (DNA)/SEQ ID NO: 208 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 337 (DNA)/SEQ ID NO: 251 (protein). MOR 06638 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 295 (DNA)/SEQ ID NO: 209 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 338 (DNA)/SEQ ID NO: 252 (protein). MF-A represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 296 (DNA)/SEQ ID NO: 210 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 339 (DNA)/SEQ ID NO: 253 (protein). MOR 06657 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 297 (DNA)/SEQ ID NO: 211 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 340 (DNA)/SEQ ID NO: 254 (protein). MF-T represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 298 (DNA)/SEQ ID NO: 212 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 341

(DNA)/SEQ ID NO: 255 (protein). MF-L represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 299 (DNA)/SEQ ID NO: 213 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 342 (DNA)/SEQ ID NO: 256 (protein). MF-1 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 300 (DNA)/SEQ ID NO: 214 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 343 (DNA)/SEQ ID NO: 257 (protein). MF-5 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 301 (DNA)/SEQ ID NO: 215 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 344 (DNA)/SEQ ID NO: 258 (protein). MF-8 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 302 (DNA)/SEQ ID NO: 216 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 345 (DNA)/SEQ ID NO: 259 (protein). MF-24 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 303 (DNA)/SEQ ID NO: 217 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 346 (DNA)/SEQ ID NO: 260 (protein). MF-25 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 304 (DNA)/SEQ ID NO: 218 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 347 (DNA)/SEQ ID NO: 261 (protein). MF-27 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 305 (DNA)/SEQ ID NO: 219 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 348 (DNA)/SEQ ID NO: 262 (protein). MF-73 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 306 (DNA)/SEQ ID NO: 220 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 349 (DNA)/SEQ ID NO: 263 (protein). MF-78 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 307 (DNA)/SEQ ID NO:

221 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 350 (DNA)/SEQ ID NO: 264 (protein). MF-84 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 308 (DNA)/SEQ ID NO: 222 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 351 (DNA)/SEQ ID NO: 265 (protein). MF-101 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 309 (DNA)/SEQ ID NO: 223 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 352 (DNA)/SEQ ID NO: 266 (protein). MF-230 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 310 (DNA)/SEQ ID NO: 224 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 353 (DNA)/SEQ ID NO: 267 (protein). MF-236 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 311 (DNA)/SEQ ID NO: 225 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 354 (DNA)/SEQ ID NO: 268 (protein). MF-252 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 312 (DNA)/SEQ ID NO: 226 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 355 (DNA)/SEQ ID NO: 269 (protein). MF-275 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 313 (DNA)/SEQ ID NO: 227 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 356 (DNA)/SEQ ID NO: 270 (protein). MF-423 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 314 (DNA)/SEQ ID NO: 228 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 357 (DNA)/SEQ ID NO: 271 (protein). MF-427 represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 315 (DNA)/SEQ ID NO: 229 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 358 (DNA)/SEQ ID NO: 272 (protein). MF-428 represents an antibody having a

variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 316 (DNA)/SEQ ID NO: 230 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 359 (DNA)/SEQ ID NO: 273 (protein). MF-C represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 317 (DNA)/SEQ ID NO: 231 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 360 (DNA)/SEQ ID NO: 274 (protein). MF-I represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 318 (DNA)/SEQ ID NO: 232 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 361 (DNA)/SEQ ID NO: 275 (protein). MF-M represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 319 (DNA)/SEQ ID NO: 233 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 362 (DNA)/SEQ ID NO: 276 (protein). MF-P represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 320 (DNA)/SEQ ID NO: 234 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 363 (DNA)/SEQ ID NO: 277 (protein). MF-Q represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 321 (DNA)/SEQ ID NO: 235 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 364 (DNA)/SEQ ID NO: 278 (protein). MF-S represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 322 (DNA)/SEQ ID NO: 236 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 365 (DNA)/SEQ ID NO: 279 (protein). MF-U represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 323 (DNA)/SEQ ID NO: 237 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 366 (DNA)/SEQ ID NO: 280 (protein). MF-V represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 324 (DNA)/SEQ ID NO: 238 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 367

(DNA)/SEQ ID NO: 281 (protein). MF-W represents an antibody having a variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 325 (DNA)/SEQ ID NO: 239 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 368 (DNA)/SEQ ID NO: 282 (protein). MF-Y represents an antibody having a
5 variable heavy region corresponding to SEQ ID NO: 326 (DNA)/SEQ ID NO: 240 (protein) and a variable light region corresponding to SEQ ID NO: 369 (DNA)/SEQ ID NO: 283 (protein).

In one aspect, the invention provides antibodies which bind to epitopes of mesothelin, whose amino acid sequence is depicted by SEQ ID NO: 370, that are
10 distinct from the mesothelin epitope recognized by Mab K1.

In other aspects the invention provides antibodies which bind to one or more amino acids of the epitopes of antibodies MF-J or MF-T. In certain aspects said antibodies bind to at least to two, at least three, at least four, at least five or at least six amino acids of the epitopes of antibodies MF-J or MF-T. In certain aspects the
15 antibodies of the present invention bind to one or more amino acids of the epitope recognized by the antibody MF-J. In alternative aspects the antibodies of the present invention bind to one or more amino acids of the epitope recognized by the antibody MF-T.

In another aspect, the invention provides antibodies having an antigen-
20 binding region that can bind specifically to or has a high affinity for one or more regions of mesothelin, whose amino acid sequence is depicted by SEQ ID NO: 370. An antibody is said to have a "high affinity" for an antigen if the affinity measurement is at least 100 nM (monovalent affinity of Fab fragment). An inventive antibody or antigen-binding region preferably can bind to mesothelin
25 with an affinity of less than about 100 nM, more preferably less than about 60 nM, and still more preferably less than about 30 nM. Further preferred are

antibodies that bind to mesothelin with an affinity of less than about 10 nM, and more preferably less than about 3 nM. For instance, the affinity of an antibody of the invention against mesothelin may be about 10.0 nM or 0.19 nM (monovalent affinity of Fab fragment).

5 Table 1 provides a summary of dissociation constants and dissociation rates of representative antibodies of the invention, as determined by surface plasmon resonance (Biacore) on directly immobilized mesothelin.

10 **Table 1: Monovalent dissociation constants and dissociation rates to mesothelin determined for anti-mesothelin Fabs by surface plasmon resonance**

Antibody	K_D [M]	k_d [1/s]
MF-A	1.9×10^{-8}	7.9×10^{-2}
MOR06657	9.5×10^{-10}	5.5×10^{-3}
MF-J	9.2×10^{-9}	2.9×10^{-3}
MOR06631	9×10^{-11}	1.4×10^{-5}
MOR06669	2.4×10^{-10}	8.1×10^{-5}
MOR06643	3.6×10^{-10}	2.8×10^{-4}
MF-226	5.8×10^{-8}	3.8×10^{-2}
MOR06626	6.7×10^{-10}	1.2×10^{-3}
MOR06638	1.6×10^{-8}	6.3×10^{-3}

The IgG1 format was used for the cell-based affinity determination, determined by fluorescence-activated cell sorting (FACS) combined with
15 Scatchard analysis, and live cell enzyme-linked immunosorbed assay (ELISA).

Table 2 denotes the binding strength of representative IgG antibodies on mesothelin-expressing CHO-A9 cells.

Table 2: Cell-based binding potency of anti-mesothelin antibodies as determined by cell ELISA and FACS on mesothelin-expressing CHO-A9 cells

Antibody (IgG)	EC50	
	FACS [nM]	Cell ELISA [nM]
MF-A	0.05	0.8
MF-J	0.11	3.9
MF-L	0.07	0.8
MF-T	0.27	1.5
MF-226	0.15	0.4

Antibody Generation

A synthetic antibody phage display library (Knappik, A., *et al.*, J. Mol. Biol. (2000) 296(1): 57) was used to isolate high affinity, mesothelin-specific, human monoclonal antibodies, by a combination of whole cell and protein pannings and through the development of specific tools. These tools and methods include a mesothelin-expressing recombinant cell-line and the development of panning procedures and screening assays capable of identifying antibodies that preferentially bind to mesothelin displayed on the cell surface and that are crossreactive to mesothelin from other species.

Antibodies to the mesothelial cancer cell-surface marker, mesothelin, were discovered by a combination of three non-conventional approaches in phage-display technology (PDT). First, a recombinant cell line expressing the membrane-bound, 40 kDa domain of mesothelin was constructed by stable transfection of CHO-K1 cells with a plasmid encoding the GPI-anchored C-terminal part of the protein (SEQ ID 371), to give the CHO-A9 cell line. Second, dual-alternating cell-surface selections were performed with the latter recombinant cell line and the squamous cancer cell line NCI-H226. Pre-adsorption with CHO-K1 cells was included to avoid the selection of Fab fragments binding to epitopes of the parental cells. Additional selections were performed with recombinant, soluble purified human mesothelin (unique source of "MF-24", "MF-25", and "MF-27"), with recombinant, murine mesothelin, with purified deglycosylated mesothelin (unique source of "MF-5" and "MF-8"), and with biotinylated mesothelin in soluble phase. Third, screening methods were developed which allowed for successive screening of the phage outputs obtained in panning on whole NCI-H226 cells as well as CHO-A9 cells. The combination of these specific methods allowed the isolation of the unique antibodies "MF-J", "MF-226", "MF-A", "MF-T", "MF-1", "MF-5", "MF-8", "MF-24", "MF-25", "MF-27", "MF-73", "MF-78", "MF-84", "MF-101", "MF-230", "MF-236", "MF-252", "MF-275", "MF-423", "MF-427", "MF-428", MF-C, "MF-I", "MF-L", "MF-M", "MF-P", "MF-Q", MF-S, "MF-U", "MF-V", "MF-W", and "MF-Y".

These unique antibodies were further characterized by their binding affinity in two cell based ELISA's, by BIAcore binding to soluble mesothelin, by their ability to recognize different epitopes on soluble mesothelin, and by their ability to cross react with murine mesothelin assessed by FACS and immunoblotting, and their ability to be internalized in three different cell based assays. Two of the

internalization assays quantitatively measured the internalization of radiolabelled anti-mesothelin antibodies either in the absence or presence of a secondary antibody to human IgG. This data was used to select four antibodies for further affinity maturation.

- 5 In order to obtain antibodies with robust invariant binding to different forms of mesothelin displayed on different cancer cell lines, to increase species cross-reactivity, and to further increase affinity and decrease dissociation rates, a strategy for affinity maturation was designed. Affinity maturation was performed on antibodies 'MF-J', 'MF-226', 'MF-L' and 'MF-A'. Affinity maturation
- 10 included generation of new antibody repertoires by the exchange of H-CDR2, L-CDR3, or a combination of both H-CDR2 and L-CDR3 regions of the parental antibodies. Alternating selections were performed with the two mesothelin-expressing cancer cell lines NCI-H226 and OVCAR-3, as well as recombinant purified and biotinylated human and murine mesothelin in solution using magnetic
- 15 beads. Increasing stringency was obtained by gradual reduction of antigen and extension of the washing procedure.

- Screening was performed by first ranking the hits by decreasing affinity, as determined on antigen-coated beads in solution, by measuring an
- 20 electrochemiluminescent signal in a M-384 Workstation (BioVeris). Subsequently, a resulting selection of high-affinity binders was submitted to solution-equilibrium titration (SET) screening (Haenel, C., *et al.*, Anal. Biochem. (2005) 339(1): 182). The best binders were further screened by analysis of cross-reactivity to murine mesothelin, as well as for binding to mesothelin on NCI-
- 25 H226 cells by FACS. The combination of these specific methods allowed the isolation of the unique antibodies 'MOR07265', 'MOR06631', 'MOR 06635',

'MOR06669', 'MOR07111', 'MOR06640', 'MOR06642', 'MOR06643',
'MOR06626', 'MOR06638' and 'MOR06657'.

Peptide Variants

Antibodies of the invention are not limited to the specific peptide sequences
5 provided herein. Rather, the invention also embodies variants of these
polypeptides. With reference to the instant disclosure and conventionally available
technologies and references, the skilled worker will be able to prepare, test and
utilize functional variants of the antibodies disclosed herein, while appreciating
that variants having the ability to bind to mesothelin fall within the scope of the
10 present invention.

A variant can include, for example, an antibody that has at least one altered
complementary determining region (CDR) (hyper-variable) and/or framework
(FR) (variable) domain/position, vis-à-vis a peptide sequence disclosed herein.
To better illustrate this concept, a brief description of antibody structure follows.

15 An antibody is composed of two peptide chains, each containing one (light
chain) or three (heavy chain) constant domains and a variable region (VL, VH),
the latter of which is in each case made up of four FR regions and three
interspaced CDRs. The antigen-binding site is formed by one or more CDRs, yet
the FR regions provide the structural framework for the CDRs and, hence, play an
20 important role in antigen binding. By altering one or more amino acid residues in
a CDR or FR region, the skilled worker routinely can generate mutated or
diversified antibody sequences, which can be screened against the antigen, for
new or improved properties, for example.

Tables 3 (VH) and 4 (VL) delineate the CDR and FR regions for certain
25 antibodies of the invention and compare amino acids at a given position to each

		CDR1		CDR2
		←-----→		←-----→
	1			50
MF-226 HC	(1)	[REDACTED] A V V [REDACTED] T G N Y [REDACTED] Q [REDACTED]	I	
MF-A HC	(1)	[REDACTED] Q [REDACTED] S V V [REDACTED] A G T S S Y F S [REDACTED] Q [REDACTED]	G	
MF-T HC	(1)	[REDACTED] S [REDACTED]	I	
MF-J HC	(1)	[REDACTED] N [REDACTED] M [REDACTED]	V	
MOR06640 HC	(1)	[REDACTED] Q [REDACTED] N [REDACTED] M [REDACTED]	V	
Consensus	(1)	QVELVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT YWIGWVRQAPGKGLEWMGI		

		CDR2		CDR3
		→-----→		←-----→
	51			100
MF-226 HC	(51)	N HGGD K A Q K [REDACTED] R M T R T [REDACTED] M E L [REDACTED] R S E [REDACTED] V [REDACTED] W H		
MF-A HC	(51)	I K FGSAN A Q K [REDACTED] R M T R T E T [REDACTED] M E L [REDACTED] R S E [REDACTED] V [REDACTED] R T		
MF-T HC	(51)	D G I R [REDACTED]	-	
MF-J HC	(51)	M S [REDACTED] Y [REDACTED]	Y	
MOR06640 HC	(51)	M S [REDACTED] Y [REDACTED]	Y	
Consensus	(51)	IMP DS TRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYG		

		CDR3	
		→-----→	
	101		121
MF-226 HC	(101)	TW--IF Y [REDACTED]	
MF-A HC	(101)	S-----M Y [REDACTED]	
MF-T HC	(100)	QLYG TYMC [REDACTED]	
MF-J HC	(101)	MY GAL V [REDACTED]	
MOR06640 HC	(101)	MY GAL V [REDACTED]	
Consensus	(101)	HG YG LD WGQGTTLTVSS	

Table 4: VL Sequences

		CDR1										CDR2	
		1										50	
MF-226 VL	(1)												
MF-A VL	(1)												
MF-T VL	(1)												
MF-J VL	(1)												
MOR06640 VL	(1)												
Consensus	(1)												
		CDR2										CDR3	
		51										100	
MF-226 VL	(49)												
MF-A VL	(50)												
MF-T VL	(50)												
MF-J VL	(49)												
MOR06640 VL	(49)												
Consensus	(51)												
		CDR3											
		101										114	
MF-226 VL	(99)												
MF-A VL	(100)												
MF-T VL	(100)												
MF-J VL	(98)												
MOR06640 VL	(99)												
Consensus	(101)												

In certain aspects the present invention provides antibodies

- wherein the HCDR1 region is selected from sequence ID's [all respective SEQ IDs of 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, or 30.
- 5 - wherein the HCDR2 region is selected from sequence ID's 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65 or 66.
- wherein the HCDR3 region is selected from sequence ID's 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97 or 98.
- 10 - wherein the LCDR1 region is selected from sequence ID's 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128 or 128.
- wherein the LCDR2 region is selected from sequence ID's 129, 130, 131 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159 or 155.
- 15 - wherein the LCDR3 region is selected from sequence ID's 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196 or 197. or combinations of these CDR regions.
- 20

Preferred aspects are antibodies: in which the CDR sequences are selected from the MF-J series as shown in table 7 or other combinations of the CDR regions shown in table 7.

In certain aspects the present invention provides antibodies

- wherein the VH is selected from sequence ID 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239 or 240,

5 - wherein the VL is selected from sequence ID 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282 or 283.

As above, preferred aspects for MF-J series as shown in table 7 or other
10 combinations of the VH and VL regions shown in table 7.

The skilled worker can use the data in Tables 3, 4 and 7 to design peptide variants that are within the scope of the present invention. It is preferred that variants are constructed by changing amino acids within one or more CDR regions; a variant might also have one or more altered framework regions. With
15 reference to a comparison of the novel antibodies to each other, candidate residues that can be changed include *e.g.* residues 3 or 45 of the variable light and *e.g.* residues 16 or 43 of the variable heavy chains of MF-226 and MF-T, since these are positions of variance vis-à-vis each other. Alterations also may be made in the framework regions. For example, a peptide FR domain might be altered where
20 there is a deviation in a residue compared to a germline sequence.

With reference to a comparison of the novel antibodies to the corresponding consensus or "master gene" sequence, which are listed in Knappik *et al.*, 2000, candidate residues that can be changed include *e.g.* residues 29 or 52 of the variable light chain of MF-T compared to VL λ 2 and *e.g.* residues 43 or 57 of the
25 variable heavy chain of MF-A compared to VH1A (Knappik, A., *et al.*, J. Mol.

Biol. (2000) 296(1): 57). Alternatively, the skilled worker could make the same analysis by comparing the amino acid sequences disclosed herein to known sequences of the same class of such antibodies, using, for example, the procedure described by Knappik, A., *et al.* (2000) and U.S. Patent No. 6,300,064 issued to

5 Knappik *et al.*

Furthermore, variants may be obtained by using one antibody as starting point for optimization by diversifying one or more amino acid residues in the antibody, preferably amino acid residues in one or more CDRs, and by screening the resulting collection of antibody variants for variants with improved properties.

10 Particularly preferred is diversification of one or more amino acid residues in CDR-3 of VL, CDR-3 of VH, CDR-1 of VL and/or CDR-2 of VH. Diversification can be done by synthesizing a collection of DNA molecules using trinucleotide mutagenesis (TRIM) technology (Virnekäs, B., Ge, L., Plückthun, A., Schneider, K.C., Wellenhofer, G., and Moroney S.E. (1994) Trinucleotide
15 phosphoramidites: ideal reagents for the synthesis of mixed oligonucleotides for random mutagenesis. Nucl. Acids Res. 22, 5600.).

Conservative Amino Acid Variants

Polypeptide variants may be made that conserve the overall molecular structure of an antibody peptide sequence described herein. Given the properties
20 of the individual amino acids, some rational substitutions will be recognized by the skilled worker. Amino acid substitutions, *i.e.*, "conservative substitutions," may be made, for instance, on the basis of similarity in polarity, charge, solubility, hydrophobicity, hydrophilicity, and/or the amphipathic nature of the residues involved.

25 For example, (a) nonpolar (hydrophobic) amino acids include alanine, leucine, isoleucine, valine, proline, phenylalanine, tryptophan, and methionine; (b)

polar neutral amino acids include glycine, serine, threonine, cysteine, tyrosine, asparagine, and glutamine; (c) positively charged (basic) amino acids include arginine, lysine, and histidine; and (d) negatively charged (acidic) amino acids include aspartic acid and glutamic acid. Substitutions typically may be made within groups (a)-(d). In addition, glycine and proline may be substituted for one another based on their ability to disrupt α -helices. Similarly, certain amino acids, such as alanine, cysteine, leucine, methionine, glutamic acid, glutamine, histidine and lysine are more commonly found in α -helices, while valine, isoleucine, phenylalanine, tyrosine, tryptophan and threonine are more commonly found in β -pleated sheets. Glycine, serine, aspartic acid, asparagine, and proline are commonly found in turns. Some preferred substitutions may be made among the following groups: (i) S and T; (ii) P and G; and (iii) A, V, L and I. Given the known genetic code, and recombinant and synthetic DNA techniques, the skilled scientist readily can construct DNAs encoding the conservative amino acid variants. In one particular example, amino acid position 3 in SEQ ID NOS: 199-205, 207-211 or 213-240 can be changed from a Q to an E.

As used herein, "sequence identity" between two polypeptide sequences, indicates the percentage of amino acids that are identical between the sequences. "Sequence homology" indicates the percentage of amino acids that either are identical or that represent conservative amino acid substitutions. Preferred polypeptide sequences of the invention have a sequence identity in the CDR regions of at least 60%, more preferably, at least 70% or 80%, still more preferably at least 90% and most preferably at least 95%. Preferred antibodies also have a sequence homology in the CDR regions of at least 80%, more preferably 90% and most preferably 95%.

DNA molecules of the invention

The present invention also relates to the DNA molecules that encode an antibody of the invention. These sequences include, but are not limited to, those DNA molecules set forth in SEQ IDs 284-369.

5 DNA molecules of the invention are not limited to the sequences disclosed herein, but also include variants thereof. DNA variants within the invention may be described by reference to their physical properties in hybridization. The skilled worker will recognize that DNA can be used to identify its complement and, since DNA is double stranded, its equivalent or homolog, using nucleic acid
10 hybridization techniques. It also will be recognized that hybridization can occur with less than 100% complementarity. However, given appropriate choice of conditions, hybridization techniques can be used to differentiate among DNA sequences based on their structural relatedness to a particular probe. For guidance regarding such conditions see, Sambrook et al., 1989 (Sambrook, J., Fritsch, E. F.
15 and Maniatis, T. (1989) Molecular Cloning: A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, USA) and Ausubel et al., 1995 (Ausubel, F. M., Brent, R., Kingston, R. E., Moore, D. D., Sedman, J. G., Smith, J. A., & Struhl, K. eds. (1995). Current Protocols in Molecular Biology. New York: John Wiley and Sons).

20 Structural similarity between two polynucleotide sequences can be expressed as a function of "stringency" of the conditions under which the two sequences will hybridize with one another. As used herein, the term "stringency" refers to the extent that the conditions disfavor hybridization. Stringent conditions strongly disfavor hybridization, and only the most structurally related molecules
25 will hybridize to one another under such conditions. Conversely, non-stringent conditions favor hybridization of molecules displaying a lesser degree of

structural relatedness. Hybridization stringency, therefore, directly correlates with the structural relationships of two nucleic acid sequences. The following relationships are useful in correlating hybridization and relatedness (where T_m is the melting temperature of a nucleic acid duplex):

- 5 a. $T_m = 69.3 + 0.41(G+C)\%$
- b. The T_m of a duplex DNA decreases by 1°C with every increase of 1% in the number of mismatched base pairs.
- 10 c. $(T_m)_{\mu 2} - (T_m)_{\mu 1} = 18.5 \log_{10} \mu 2 / \mu 1$
 where $\mu 1$ and $\mu 2$ are the ionic strengths of two solutions.

Hybridization stringency is a function of many factors, including overall DNA concentration, ionic strength, temperature, probe size and the presence of
15 agents which disrupt hydrogen bonding. Factors promoting hybridization include high DNA concentrations, high ionic strengths, low temperatures, longer probe size and the absence of agents that disrupt hydrogen bonding. Hybridization typically is performed in two phases: the "binding" phase and the "washing" phase.

20 First, in the binding phase, the probe is bound to the target under conditions favoring hybridization. Stringency is usually controlled at this stage by altering the temperature. For high stringency, the temperature is usually between 65°C and 70°C , unless short (< 20 nt) oligonucleotide probes are used. A representative hybridization solution comprises 6X SSC, 0.5% SDS, 5X Denhardt's solution and
25 100 μg of nonspecific carrier DNA. See Ausubel *et al.*, section 2.9, supplement 27 (1994). Of course, many different, yet functionally equivalent, buffer conditions are known. Where the degree of relatedness is lower, a lower temperature may be chosen. Low stringency binding temperatures are between

about 25°C and 40°C. Medium stringency is between at least about 40°C to less than about 65°C. High stringency is at least about 65°C.

Second, the excess probe is removed by washing. It is at this phase that more stringent conditions usually are applied. Hence, it is this "washing" stage that is most important in determining relatedness via hybridization. Washing solutions typically contain lower salt concentrations. One exemplary medium stringency solution contains 2X SSC and 0.1% SDS. A high stringency wash solution contains the equivalent (in ionic strength) of less than about 0.2X SSC, with a preferred stringent solution containing about 0.1X SSC. The temperatures associated with various stringencies are the same as discussed above for "binding." The washing solution also typically is replaced a number of times during washing. For example, typical high stringency washing conditions comprise washing twice for 30 minutes at 55° C. and three times for 15 minutes at 60° C.

Accordingly, the present invention includes nucleic acid molecules that hybridize to the molecules of set forth in SEQ ID 284-369 under high stringency binding and washing conditions, where such nucleic molecules encode an antibody or functional fragment thereof having properties as described herein. Preferred molecules (from an mRNA perspective) are those that have at least 75% or 80% (preferably at least 85%, more preferably at least 90% and most preferably at least 95%) homology or sequence identity with one of the DNA molecules described herein. In one particular example of a variant of the invention, nucleic acid position 7 in SEQ ID NOS: 285-291, 293-297, or 299-326 can be substituted from a C to a G, thereby changing the codon from CAA to GAA.

Functionally Equivalent Variants

Yet another class of DNA variants within the scope of the invention may be described with reference to the product they encode. These functionally equivalent genes are characterized by the fact that they encode the same peptide sequences found in SEQ ID 284-369 due to the degeneracy of the genetic code.

It is recognized that variants of DNA molecules provided herein can be constructed in several different ways. For example, they may be constructed as completely synthetic DNAs. Methods of efficiently synthesizing oligonucleotides in the range of 20 to about 150 nucleotides are widely available. *See Ausubel et al.*, section 2.11, Supplement 21 (1993). Overlapping oligonucleotides may be synthesized and assembled in a fashion first reported by Khorana *et al.*, *J. Mol. Biol.* 72:209-217 (1971); *see also Ausubel et al., supra*, Section 8.2. Synthetic DNAs preferably are designed with convenient restriction sites engineered at the 5' and 3' ends of the gene to facilitate cloning into an appropriate vector.

As indicated, a method of generating variants is to start with one of the DNAs disclosed herein and then to conduct site-directed mutagenesis. *See Ausubel et al., supra*, chapter 8, Supplement 37 (1997). In a typical method, a target DNA is cloned into a single-stranded DNA bacteriophage vehicle. Single-stranded DNA is isolated and hybridized with an oligonucleotide containing the desired nucleotide alteration(s). The complementary strand is synthesized and the double stranded phage is introduced into a host. Some of the resulting progeny will contain the desired mutant, which can be confirmed using DNA sequencing. In addition, various methods are available that increase the probability that the progeny phage will be the desired mutant. These methods are well known to those in the field and kits are commercially available for generating such mutants.

Recombinant DNA constructs and expression

The present invention further provides recombinant DNA constructs comprising one or more of the nucleotide sequences of the present invention. The recombinant constructs of the present invention are used in connection with a
5 vector, such as a plasmid, phagemid, phage or viral vector, into which a DNA molecule encoding an antibody of the invention is inserted.

The encoded gene may be produced by techniques described in Sambrook *et al.*, 1989, and Ausubel *et al.*, 1989. Alternatively, the DNA sequences may be chemically synthesized using, for example, synthesizers. See, for example, the
10 techniques described in OLIGONUCLEOTIDE SYNTHESIS (1984, Gait, ed., IRL Press, Oxford), which is incorporated by reference herein in its entirety. Recombinant constructs of the invention are comprised with expression vectors that are capable of expressing the RNA and/or protein products of the encoded DNA(s). The vector may further comprise regulatory sequences, including a
15 promoter operably linked to the open reading frame (ORF). The vector may further comprise a selectable marker sequence. Specific initiation and bacterial secretory signals also may be required for efficient translation of inserted target gene coding sequences.

The present invention further provides host cells containing at least one of
20 the DNAs of the present invention. The host cell can be virtually any cell for which expression vectors are available. It may be, for example, a higher eukaryotic host cell, such as a mammalian cell, a lower eukaryotic host cell, such as a yeast cell, and may be a prokaryotic cell, such as a bacterial cell. Introduction of the recombinant construct into the host cell can be effected by
25 calcium phosphate transfection, DEAE, dextran mediated transfection, electroporation or phage infection.

Bacterial Expression

Useful expression vectors for bacterial use are constructed by inserting a structural DNA sequence encoding a desired protein together with suitable translation initiation and termination signals in operable reading phase with a functional promoter. The vector will comprise one or more phenotypic selectable markers and an origin of replication to ensure maintenance of the vector and, if desirable, to provide amplification within the host. Suitable prokaryotic hosts for transformation include *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium* and various species within the genera *Pseudomonas*, *Streptomyces*, and *Staphylococcus*.

Bacterial vectors may be, for example, bacteriophage-, plasmid- or phagemid-based. These vectors can contain a selectable marker and bacterial origin of replication derived from commercially available plasmids typically containing elements of the well known cloning vector pBR322 (ATCC 37017). Following transformation of a suitable host strain and growth of the host strain to an appropriate cell density, the selected promoter is de-repressed/induced by appropriate means (*e.g.*, temperature shift or chemical induction) and cells are cultured for an additional period. Cells are typically harvested by centrifugation, disrupted by physical or chemical means, and the resulting crude extract retained for further purification.

In bacterial systems, a number of expression vectors may be advantageously selected depending upon the use intended for the protein being expressed. For example, when a large quantity of such a protein is to be produced, for the generation of antibodies or to screen peptide libraries, for example, vectors which direct the expression of high levels of fusion protein products that are readily purified may be desirable.

Therapeutic Methods

Therapeutic methods involve administering to a subject in need of treatment a therapeutically effective amount of an antibody contemplated by the invention.

5 A "therapeutically effective" amount hereby is defined as the amount of an antibody that is of sufficient quantity to deplete mesothelin -positive cells in a treated area of a subject—either as a single dose or according to a multiple dose regimen, alone or in combination with other agents, which leads to the alleviation of an adverse condition, yet which amount is toxicologically tolerable. The
10 subject may be a human or non-human animal (e.g., rabbit, rat, mouse, monkey or other lower-order primate).

An antibody of the invention might be co-administered with known medicaments, and in some instances the antibody might itself be modified. For example, an antibody could be conjugated to an immunotoxin or radioisotope to
15 potentially further increase efficacy.

The inventive antibodies can be used as a therapeutic or a diagnostic tool in a variety of situations where mesothelin undesirably expressed or found. Disorders and conditions particularly suitable for treatment with an antibody of the inventions are pancreatic cancer, ovarian cancer, mesothelioma and lung
20 cancer.

To treat any of the foregoing disorders, pharmaceutical compositions for use in accordance with the present invention may be formulated in a conventional manner using one or more physiologically acceptable carriers or excipients. An antibody of the invention can be administered by any suitable means, which can
25 vary, depending on the type of disorder being treated. Possible administration routes include parenteral (e.g., intramuscular, intravenous, intraarterial,

intraperitoneal, or subcutaneous), intrapulmonary and intranasal, and, if desired for local immunosuppressive treatment, intralesional administration. In addition, an antibody of the invention might be administered by pulse infusion, with, e.g., declining doses of the antibody. Preferably, the dosing is given by injections, most preferably intravenous or subcutaneous injections, depending in part on whether the administration is brief or chronic. The amount to be administered will depend on a variety of factors such as the clinical symptoms, weight of the individual, whether other drugs are administered. The skilled artisan will recognize that the route of administration will vary depending on the disorder or condition to be treated.

Determining a therapeutically effective amount of the novel polypeptide, according to this invention, largely will depend on particular patient characteristics, route of administration, and the nature of the disorder being treated. General guidance can be found, for example, in the publications of the International Conference on Harmonisation and in REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, chapters 27 and 28, pp. 484-528 (18th ed., Alfonso R. Gennaro, Ed., Easton, Pa.: Mack Pub. Co., 1990). More specifically, determining a therapeutically effective amount will depend on such factors as toxicity and efficacy of the medicament. Toxicity may be determined using methods well known in the art and found in the foregoing references. Efficacy may be determined utilizing the same guidance in conjunction with the methods described below in the Examples.

Diagnostic Methods

Mesothelin antibodies can be used for detecting the presence of mesothelin-expressing tumors. The presence of mesothelin-containing cells within various

biological samples, including serum, prostate and other tissue biopsy specimens, may be detected with mesothelin antibodies. In addition, mesothelin antibodies may be used in various imaging methodologies such as immunoscintigraphy with a ^{99m}Tc (or other isotope) conjugated antibody. For example, an imaging
5 protocol similar to the one recently described using a ¹¹¹In conjugated anti-PSMA antibody may be used to detect pancreatic or ovarian carcinomas (Sodee et al., Clin. Nuc. Med. 21: 759-766, 1997). Another method of detection that can be used is positron emitting tomography (see Herzog et al., J. Nucl. Med. 34:2222-2226, 1993).

10

Pharmaceutical Compositions and Administration

The present invention also relates to pharmaceutical compositions which may comprise mesothelin antibodies, alone or in combination with at least one
15 other agent, such as stabilizing compound, which may be administered in any sterile, biocompatible pharmaceutical carrier, including, but not limited to, saline, buffered saline, dextrose, and water. Any of these molecules can be administered to a patient alone, or in combination with other agents, drugs or hormones, in pharmaceutical compositions where it is mixed with excipient(s) or
20 pharmaceutically acceptable carriers. In one embodiment of the present invention, the pharmaceutically acceptable carrier is pharmaceutically inert.

The present invention also relates to the administration of pharmaceutical compositions. Such administration is accomplished orally or parenterally.
25 Methods of parenteral delivery include topical, intra-arterial (directly to the tumor), intramuscular, subcutaneous, intramedullary, intrathecal, intraventricular,

intravenous, intraperitoneal, or intranasal administration. In addition to the active ingredients, these pharmaceutical compositions may contain suitable pharmaceutically acceptable carriers comprising excipients and auxiliaries which facilitate processing of the active compounds into preparations which can be used pharmaceutically. Further details on techniques for formulation and administration may be found in the latest edition of Remington's Pharmaceutical Sciences (Ed. Maack Publishing Co, Easton, Pa.).

Pharmaceutical compositions for oral administration can be formulated using pharmaceutically acceptable carriers well known in the art in dosages suitable for oral administration. Such carriers enable the pharmaceutical compositions to be formulated as tablets, pills, dragees, capsules, liquids, gels, syrups, slurries, suspensions and the like, for ingestion by the patient.

Pharmaceutical preparations for oral use can be obtained through combination of active compounds with solid excipient, optionally grinding a resulting mixture, and processing the mixture of granules, after adding suitable auxiliaries, if desired, to obtain tablets or dragee cores. Suitable excipients are carbohydrate or protein fillers such as sugars, including lactose, sucrose, mannitol, or sorbitol; starch from corn, wheat, rice, potato, or other plants; cellulose such as methyl, cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, or sodium carboxymethylcellulose; and gums including arabic and tragacanth; and proteins such as gelatin and collagen. If desired, disintegrating or solubilizing agents may be added, such as the cross-linked polyvinyl pyrrolidone, agar, alginic acid, or a salt thereof, such as sodium alginate.

Dragee cores are provided with suitable coatings such as concentrated sugar solutions, which may also contain gum arabic, talc, polyvinylpyrrolidone, carbopol gel, polyethylene glycol and/or titanium dioxide, lacquer solutions, and
5 suitable organic solvents or solvent mixtures. Dyestuffs or pigments may be added to the tablets or dragee coatings for product identification or to characterize the quantity of active compound, ie. dosage.

Pharmaceutical preparations that can be used orally include push-fit capsules
10 made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a coating such as glycerol or sorbitol. Push-fit capsules can contain active ingredients mixed with a filler or binders such as lactose or starches, lubricants such as talc or magnesium stearate, and optionally, stabilizers. In soft capsules, the active compounds may be dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils,
15 liquid paraffin, or liquid polyethylene glycol with or without stabilizers.

Pharmaceutical formulations for parenteral administration include aqueous solutions of active compounds. For injection, the pharmaceutical compositions of the invention may be formulated in aqueous solutions, preferably in
20 physiologically compatible buffers such as Hank's solution, Ringer's solution, or physiologically buffered saline. Aqueous injection suspensions may contain substances that increase viscosity of the suspension, such as sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol, or dextran. Additionally, suspensions of the active compounds may be prepared as appropriate oily injection suspensions.
25 Suitable lipophilic solvents or vehicles include fatty oils such as sesame oil, or

synthetic fatty acid esters, such as ethyl oleate or triglycerides, or liposomes. Optionally, the suspension may also contain suitable stabilizers or agents which increase the solubility of the compounds to allow for the preparation of highly concentrated solutions.

5

For topical or nasal administration, penetrants appropriate to the particular barrier to be permeated are used in the formulation. Such penetrants are generally known in the art.

10 Kits

The invention further relates to pharmaceutical packs and kits comprising one or more containers filled with one or more of the ingredients of the aforementioned compositions of the invention. Associated with such container(s) can be a notice in the form prescribed by a governmental agency regulating the manufacture, use or sale of pharmaceuticals or biological products, reflecting approval by the agency of the manufacture, use or sale of the product for human administration.

20 In another embodiment, the kits may contain DNA sequences encoding the antibodies of the invention. Preferably the DNA sequences encoding these antibodies are provided in a plasmid suitable for transfection into and expression by a host cell. The plasmid may contain a promoter (often an inducible promoter) to regulate expression of the DNA in the host cell. The plasmid may also contain
25 appropriate restriction sites to facilitate the insertion of other DNA sequences into the plasmid to produce various antibodies. The plasmids may also contain

numerous other elements to facilitate cloning and expression of the encoded proteins. Such elements are well known to those of skill in the art and include, for example, selectable markers, initiation codons, termination codons, and the like.

5 **Manufacture and Storage.**

The pharmaceutical compositions of the present invention may be manufactured in a manner that is known in the art, e.g., by means of conventional mixing, dissolving, granulating, dragee-making, levigating, emulsifying,
10 encapsulating, entrapping or lyophilizing processes.

The pharmaceutical composition may be provided as a salt and can be formed with many acids, including but not limited to hydrochloric, sulfuric, acetic, lactic, tartaric, malic, succinic, etc. Salts tend to be more soluble in aqueous or
15 other protonic solvents than are the corresponding free base forms. In other cases, the preferred preparation may be a lyophilized powder in 1 mM-50 mM histidine, 0.1%-2% sucrose, 2%-7% mannitol at a pH range of 4.5 to 5.5 that is combined with buffer prior to use.

20 After pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention formulated in an acceptable carrier have been prepared, they can be placed in an appropriate container and labeled for treatment of an indicated condition. For administration of mesothelin antibodies, such labeling would include amount, frequency and method of administration.

25

Therapeutically Effective Dose.

Pharmaceutical compositions suitable for use in the present invention include compositions wherein the active ingredients are contained in an effective
5 amount to achieve the intended purpose, i.e. treatment of a particular disease state characterized by mesothelin expression. The determination of an effective dose is well within the capability of those skilled in the art.

For any compound, the therapeutically effective dose can be estimated
10 initially either in cell culture assays, e.g., neoplastic cells, or in animal models, usually mice, rabbits, dogs, or pigs. The animal model is also used to achieve a desirable concentration range and route of administration. Such information can then be used to determine useful doses and routes for administration in humans.

15 A therapeutically effective dose refers to that amount of protein or its antibodies, antagonists, or inhibitors that ameliorate the symptoms or condition. Therapeutic efficacy and toxicity of such compounds can be determined by standard pharmaceutical procedures in cell cultures or experimental animals, e.g., ED₅₀ (the dose therapeutically effective in 50% of the population) and LD₅₀ (the
20 dose lethal to 50% of the population). The dose ratio between therapeutic and toxic effects is the therapeutic index, and it can be expressed as the ratio, ED₅₀/LD₅₀. Pharmaceutical compositions that exhibit large therapeutic indices are preferred. The data obtained from cell culture assays and animal studies are used in formulating a range of dosage for human use. The dosage of such compounds
25 lies preferably within a range of circulating concentrations what include the ED₅₀

with little or no toxicity. The dosage varies within this range depending upon the dosage form employed, sensitivity of the patient, and the route of administration.

The exact dosage is chosen by the individual physician in view of the patient
5 to be treated. Dosage and administration are adjusted to provide sufficient levels of the active moiety or to maintain the desired effect. Additional factors that may be taken into account include the severity of the disease state, eg, tumor size and location; age, weight and gender of the patient; diet, time and frequency of administration, drug combination(s), reaction sensitivities, and tolerance/response
10 to therapy. Long acting pharmaceutical compositions might be administered every 3 to 4 days, every week, or once every two weeks depending on half-life and clearance rate of the particular formulation.

Normal dosage amounts may vary from 0.1 to 100,000 micrograms, up to a
15 total dose of about 1 g, depending upon the route of administration. Guidance as to particular dosages and methods of delivery is provided in the literature. See U.S. Pat. No. 4,657,760; 5,206,344; or 5,225,212. Those skilled in the art will employ different formulations for polynucleotides than for proteins or their inhibitors. Similarly, delivery of polynucleotides or polypeptides will be specific
20 to particular cells, conditions, locations, etc. Preferred specific activities for for a radiolabeled antibody may range from 0.1 to 10 mCi/mg of protein (Riva et al., Clin. Cancer Res. 5:3275s-3280s, 1999; Wong et al., Clin. Cancer Res. 6:3855-3863, 2000; Wagner et al., J. Nuclear Med. 43:267-272, 2002).

The present invention is further described by the following examples. The examples are provided solely to illustrate the invention by reference to specific embodiments. These exemplifications, while illustrating certain specific aspects of the invention, do not portray the limitations or circumscribe the scope of the disclosed invention.

All examples were carried out using standard techniques, which are well known and routine to those of skill in the art, except where otherwise described in detail. Routine molecular biology techniques of the following examples can be carried out as described in standard laboratory manuals, such as Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989.

EXAMPLES

15

EXAMPLE 1: Antibody Generation from HuCAL Libraries

For the generation of therapeutic antibodies against mesothelin, selections with the MorphoSys HuCAL GOLD phage display library were carried out. HuCAL GOLD[®] is a Fab library based on the HuCAL[®] concept (Knappik, A., *et al.*, J. Mol. Biol. (2000) 296(1): 57; Krebs, B., *et al.*, J. Immunol. Methods. (2001) 254(1-2): 67), in which all six CDRs are diversified, and which employs the CysDisplay[™] technology for linking Fab fragments to the phage surface (Löhning, 2001; WO 01/05950).

A. Phagemid rescue, phage amplification and purification

HuCAL GOLD[®] phagemid library was amplified in 2 x TY medium containing 34 µg/ml chloramphenicol and 1 % glucose (2 x TY-CG). After helper phage infection (VCSM13) at an OD600 of 0.5 (30 min at 37°C without shaking; 5 30 min at 37°C shaking at 250 rpm), cells were spun down (4120 g; 5 min; 4°C), resuspended in 2 x TY / 34 µg/ml chloramphenicol / 50 µg/ml kanamycin and grown overnight at 22°C. Phages were PEG-precipitated from the supernatant, resuspended in PBS / 20 % glycerol and stored at -80°C. Phage amplification between two panning rounds was conducted as follows: mid-log phase TG1 cells 10 were infected with eluted phages and plated onto LB-agar supplemented with 1 % of glucose and 34 µg/ml of chloramphenicol (LB-CG). After overnight-incubation at 30°C, colonies were scraped off, adjusted to an OD600 of 0.5 and helper phage added as described above.

B. Pannings with HuCAL GOLD[®]

15 For the selections HuCAL GOLD[®] antibody-phages were divided into three pools corresponding to different VH master genes (pool 1: VH1/5λκ, pool 2: VH3 λκ, pool 3: VH2/4/6 λκ). These pools were individually pre-absorbed on mesothelin-negative CHO-K1 cells for depletion of irrelevant antibody phages and subsequently subjected to 3 rounds of alternating whole cell panning on 20 mesothelin-expressing CHO-A9 and NCI-H226 cells followed by pH-elution. Finally, the remaining antibody phages were used to infect *E. coli* TG1 cells. After centrifugation the bacterial pellet was resuspended in 2 x TY medium, plated on agar plates and incubated overnight at 30°C. The selected clones were then scraped from the plates, phages were rescued and amplified. The second and 25 the third round of selections were performed as the initial one.

The Fab encoding inserts of the selected HuCAL GOLD[®] phages were subcloned into the expression vector pMORPH[®]x9_Fab_FS (Rauchenberger, R., *et al.*, J. Biol. Chem. (2003) 278(40): 38194) to facilitate rapid expression of soluble Fab. The DNA of the selected clones was digested with XbaI and EcoRI
5 thereby cutting out the Fab encoding insert (ompA-VLCL and phoA-Fd), and cloned into the XbaI / EcoRI cut vector pMORPH[®]x9_Fab_FS. Fab expressed in this vector carry two C-terminal tags (FLAG[™] and Strep-tag[®] II) for detection and purification.

10 C. Affinity maturation Affinity maturation of selected Fab by stepwise exchange of CDR cassettes

To increase affinity and biological activity of selected antibody fragments (MF-L, MF-A, MF-J, MF-T and MF-226) , L-CDR3 and H-CDR2 regions were optimized in parallel by cassette mutagenesis using trinucleotide directed mutagenesis (Virnekäs *et al*, Nucleic Acids Res. 22(25): 5600-7), while the
15 framework regions were kept constant (WO2006122797). Pannings for selection of high affinity phage displayed Fab fragments were performed either on purified biotinylated recombinant mesothelin (human or murine mesothelin) or directly on mesothelin expressing cell lines (NCI-H226 or OVCAR-3). Combinations of these different panning strategies were also applied throughout the three panning
20 rounds which were performed.

25 EXAMPLE 2: Epitope Grouping

Epitope grouping experiments were performed using Biacore by monitoring simultaneous binding of pairs of anti-mesothelin antibodies to immobilized mesothelin. Briefly, the first antibody was covalently immobilized to

the sensor chip through primary amine coupling using n-hydroxysuccinamide (NHC) and N-ethyl-N'-dimethylaminopropyl carbodiimide (EDC). Unoccupied binding sites on the surface were then blocked with ethanolamide. Soluble mesothelin was captured on the surface via the immobilized antibody, therefore, the epitope of the capture antibody is blocked for all bound mesothelin molecules. A second antibody was immediately passed over the surface to bind to the immobilized mesothelin. Two antibodies recognizing the same or overlapping epitopes cannot bind to the mesothelin, whereas antibodies with distinct epitopes are able to bind. The antibody surface was regenerated with glycine, pH 2.8, to remove bound proteins and then the process was repeated with other antibodies. All combinations of seven antibodies were tested. Representative results using MF-T and several other antibodies are shown in Figure 1A. Use of MF-T as the second antibody served as a positive control and anti-FLAG served as a negative control. Figure 1B depicts a summary of the pairwise binding results for seven anti-mesothelin antibodies in a Venn diagram with circles representing individual epitopes. Overlapping circles represent overlapping epitopes. MF428 competed for binding with all other antibodies tested. MF-J and MF-T bind to distinct epitopes compared to each other and to MF-A, MF-226 and MF-L, which seem to compete for the same epitope region. The commercially available mouse antibody K1 binds to an epitope region distinct from the one recognized by MF-J and MF-T, but seems to share a similar epitope region to MF-A, MF-L and MF-226.

EXAMPLE 3: Cross-reactivity to murine mesothelin

Shown in Table 5 are results of Biacore and ELISA studies showing cross-reactivity of antibodies of the invention to murine mesothelin. The kinetic constants k_{on} and k_{off} were determined with serial dilutions of the respective

purified Fab fragment binding to covalently immobilized human or murine mesothelin using the Biacore 3000 instrument (Biacore, Uppsala, Sweden). Covalent antigen immobilization was achieved by a standard EDC-NHS coupling procedure. Kinetic measurements were done in PBS, pH 7.2 at a flow rate of 20 μ l/min using Fab concentration ranging from 1.5-500 nM. Injection time for each concentration was 1 min, followed by 3 min dissociation phase. For regeneration 5 μ l 10 mM glycine buffer, pH 1.8 was used. All sensograms were fitted using the BIA evaluation software 3.1 (Biacore).

10 **Table 5: Monovalent anti-mesothelin antibody affinities to human and murine mesothelin (Fab formats)**

Antibody (Fab)	Human mesothelin		Murine mesothelin	
	K _D [M]	kd [1/s]	K _D [M]	kd [1/s]
MF-226	5.8 x 10 ⁻⁸	3.8 x 10 ⁻²	1.28 x 10 ⁻⁶	1.4 x 10 ⁻¹
MOR 06626	6.7 x 10 ⁻¹⁰	1.2 x 10 ⁻³	6.7 x 10 ⁻⁹	9.8 x 10 ⁻³
MOR 06638	1.6 x 10 ⁻⁸	6.3 x 10 ⁻³	3.2 x 10 ⁻⁷	4.0 x 10 ⁻²
MF-A	1.9 x 10 ⁻⁸	7.9 x 10 ⁻²	6.7 x 10 ⁻⁷	2.7 x 10 ⁻¹
MOR 06657	9.5 x 10 ⁻¹⁰	5.5 x 10 ⁻³	3.6 x 10 ⁻⁷	1.6 x 10 ⁻¹

15 **EXAMPLE 4: Invariant binding to mesothelin on different cancer cell lines**

Figure 2 depicts immunoblots of mesothelin-expressing cell lines generated with anti-mesothelin antibody MF-J (A) and MOR 06635 (B). Briefly, cell extracts were generated by a standard lysis protocol by sonicating the cells for 3

min in the presence of DNase and RNase. Cell proteins were separated by SDS-PAGE under denaturing and reducing conditions, blotted onto nitrocellulose membranes and incubated with the appropriate primary antibody (MF-J-IgG or MOR 06635-Fab). Anti-human IgG peroxidase-coupled secondary antibody was used for detection, which was performed with ECL substrate. While only one band appeared when extracts of OVCAR-3 cells were blotted with mesothelin antibodies, multiple bands were observed in CHO-A9 and NCI-H226 cells. This indicates the presence of different isoforms of mesothelin in OVCAR-3, CHO-A9 and NCI-H226 cell lines. Since OVCAR-3 and CHO-A9 express the same, fully spliced transcript variant (Muminova, Z.E., *et al.*, BMC Cancer (2004) 4:19), and SEQ ID 371, the multiple bands must be caused by translational or posttranslational modifications, which might consist in, but are not limited to, for example, differences in glycosylation patterns.

Table 6 shows that EC₅₀ values obtained by FACS titration of representative affinity matured antibodies of the invention on NCI-H226 and OVCAR-3 cells do not vary significantly for a subset of IgGs (i.e. MOR07265, -6631, -6669, -7111, -6640, -6642) while other IgGs show a more than eight fold higher EC₅₀ value on OVCAR-3 than NCI-H226 (i.e. MOR06626, -6638, -6657, -6643). Most notably IgGs MOR07265, -6631, -6635, -6669, -7111, -6640, -6642 are affinity matured derivatives of parental IgG MF-J, indicating that these IgGs bind to a related epitope which is invariably present on OVCAR-3 as well as NCI-H226 cells. Thus these data demonstrate the quality of invariant binding provided in the present invention.

FACS titration was performed in a 96 well microtiter plate, in which serial dilutions of the primary antibody in a volume of 80 µl of FACS buffer (3% FCS,

0.02% NaN₃ in PBS) were mixed with 20 µl of a cell suspension consisting of 10⁶ cells/ml which had been detached with accutase or trypsin/EDTA, and resuspended in FACS buffer. Incubation was performed at 4 °C for 1 hour with agitation. Cells were washed twice with FACS buffer and resuspended in 100
5 µl/well of anti-human PE conjugate solution in FACS buffer. Incubation and washing was performed as before. Analysis of cell-bound antibodies was done using the FACS Array device. EC₅₀ values were determined from fluorescence medians of duplicates using Prism 4.0 software (GraphPad) applying non-linear regression fit.

10

Table 6: FACS titration of IgG antibodies on NCI-H226 and OVCAR-3 cells

Antibody (IgG)	EC ₅₀ [nM]		x-fold different EC ₅₀ on OVCAR-3 vs. NCI-H226
	NCI-H226	OVCAR-3	
MOR06626	0.44	9.68	22.0
MOR06638	0.19	4.19	22.1
MOR07265	1.11	1.06	1.0
MOR06631	2.02	0.96	0.5
MOR 06669	0.41	1.40	3.4
MOR07111	0.80	1.35	1.7
MOR06640	0.63	0.53	0.8
MOR06642	0.58	0.54	0.9
MOR06657	0.14	0.53	14
MOR06643	0.23	1.86	8.1

EXAMPLE 5: Binding to mesothelin in the presence of cancer antigen 125 (CA125)

Figure 3 shows that cancer antigen 125 (CA125) binds to mesothelin which is in turn bound to a subset of mesothelin antibodies including MOR06640 and MF-T, while other antibodies, such as MF-226, compete with CA125 for mesothelin binding. Data shown are relative light units (RLU) detected by SECTOR Light Imager (Meso Scale Discovery). Plates were coated with the mesothelin antibody depicted at 15 µg/ml, and washed and blocked after each subsequent incubation. Mesothelin was added at the concentrations indicated and titrated down from 10 µg/ml to 0.08 µg/ml. Plates were subsequently incubated with CA125 (Lee Biosolutions, Cat # 150-11, 50 000 U/ml diluted 1:300). Detection was performed with a mouse anti-CA125 antibody and an MSD Sulfo tag (Meso Scale Discovery) labelled anti mouse Fab antibody. An unspecific human control antibody was coated as a control. Further controls included the full assay setup with mesothelin at the highest concentrations tested (10 µg/ml) and omission of either CA125 or the mouse anti-CA125 antibody, or full assay setup without mesothelin. This example shows that antibodies, antigen-binding antibody fragments, or variants thereof, which invariantly bind mesothelin can be identified by in vitro testing.

20

EXAMPLE 6: Internalization

Relative internalization of anti-mesothelin antibodies on CHO-A9 cells is shown in Figure 4. Briefly, CHO-A9 cells expressing mesothelin protein were

labeled with ^{125}I -anti-mesothelin antibodies for 2 hours at 0 °C, to bind the labeled antibody to cell surface mesothelin. The low temperature inhibited internalization. Unbound antibody was washed away using cold buffer and individual aliquots of labeled cells were placed in a 37° C water bath to initiate internalization. A time course was run in which triplicate samples were collected at: 0, 15, 30, 45, 60, 75 and 90 minutes. At each time point, samples were centrifuged to pellet cells and the supernatant was collected, which contained antibody that had dissociated from the cells. The cell pellet was then briefly washed with acid (PBS + 1% glucose pH1.0) in order to remove cell surface-bound labeled antibody, and then pelleted by centrifugation. The supernatant, containing antibody eluted from the cell surface was collected. The pellet fraction, containing internalized antibody, was collected separately. After completion of the time course, the radioactivity in each of the fractions from all time points was determined using a gamma counter. The percentage of total counts present in the fractions represents the percentage of the antibody that was dissociated, bound to the cell surface or internalized at each time point. In experiments in which a second antibody (goat anti-human IgG Fc, or goat anti-mouse IgG Fc, respectively) was added along with the primary labeled antibody to crosslink and thus stabilize the cell surface-bound antibody, much lower antibody dissociation rates were observed compared to cells only treated with the primary antibody. Correspondingly higher internalization levels were also achieved for all antibodies tested with the second antibody. In the absence of a second antibody, the relatively rapid off-rates of the antibodies, as seen in the Biacore studies, reduced the antibodies' residency time on the cell surface such that internalization was significantly reduced. Therefore, four candidate antibodies were chosen for affinity maturation to obtain progenitor antibodies with reduced dissociation rates.

Table 7: Sequences of the antibodies

Antibody	HCDR1		HCDR2		HCDR3		LCDR1		LCDR2		LCDR3		VH Protein		VL Protein		VH Nucleotide		VL Nucleotide	
	SEQ ID		SEQ ID		SEQ ID		SEQ ID		SEQ ID		SEQ ID		SEQ ID		SEQ ID		SEQ ID		SEQ ID	
MF-J	1		31		67		99		129		160		198		241		284		327	
MOR 07265	1		32		67		99		129		161		199		242		285		328	
MOR 06631	1		32		67		99		129		160		200		243		286		329	
MOR 06669	1		33		67		99		129		160		201		244		287		330	
MOR 07111	1		31		67		99		129		162		202		245		288		331	
MOR 06640	1		31		67		99		129		161		203		246		289		332	
MOR 06642	1		31		67		99		129		163		204		247		290		333	
MOR 06643	2		34		68		100		130		164		205		248		291		334	
MF-226	3		35		69		101		131		165		206		249		292		335	
MOR 06626	3		36		69		101		131		165		207		250		293		336	
MOR 06635	1		37		67		99		129		160		208		251		294		337	
MOR 06638	3		35		69		101		131		166		209		252		295		338	

Antibody	HCDR1 SEQ ID	HCDR2 SEQ ID	HCDR3 SEQ ID	LCDR1 SEQ ID	LCDR2 SEQ ID	LCDR3 SEQ ID	VH Protein		VH Nucleotide		VL Protein		VL Nucleotide	
							SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID
MF-A	4	38	70	102	132	167	210	253	296				339	
MOR 06657	4	38	70	102	132	168	211	254	297				340	
MF-T	5	39	71	103	133	169	212	255	298				341	
MF-L	2	34	68	100	130	170	213	256	299				342	
MF-1	6	40	72	104	134	171	214	257	300				343	
MF-5	7	41	73	105	135	172	215	258	301				344	
MF-8	8	42	74	106	136	173	216	259	302				345	
MF-24	9	43	75	107	137	174	217	260	303				346	
MF-25	10	44	76	108	138	175	218	261	304				347	
MF-27	1	45	77	109	139	176	219	262	305				348	
MF-73	11	46	78	110	140	177	220	263	306				349	
MF-78	12	47	79	111	141	178	221	264	307				350	
MF-84	13	48	80	112	142	179	222	265	308				351	
MF-101	14	49	81	113	143	180	223	266	309				352	
MF-230	15	50	82	114	144	181	224	267	310				353	

Antibody	HCDR1		HCDR2		HCDR3		LCDR1		LCDR2		LCDR3		VH Protein		VL Protein		VH Nucleotide		VL Nucleotide	
	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID
MF-236	16	51	83	115	145	182	225	268	311	354										
MF-252	17	52	84	116	146	183	226	269	312	355										
MF-275	17	53	85	117	147	184	227	270	313	356										
MF-423	18	54	86	118	148	185	228	271	314	357										
MF-427	19	55	87	119	149	186	229	272	315	358										
MF-428	20	56	88	120	150	187	230	273	316	359										
MF-C	21	57	89	121	151	188	231	274	317	360										
MF-I	22	58	90	102	152	189	232	275	318	361										
MF-M	23	59	91	122	153	190	233	276	319	362										
MF-P	24	60	92	123	154	191	234	277	320	363										
MF-Q	25	61	93	124	155	192	235	278	321	364										
MF-S	26	62	94	125	156	193	236	279	322	365										
MF-U	27	63	95	126	157	194	237	280	323	366										
MF-V	28	64	96	127	158	195	238	281	324	367										
MF-W	29	65	97	102	159	196	239	282	325	368										
MF-Y	30	66	98	128	155	197	240	283	326	369										

CLAIMS

1. An isolated human or humanized antibody or functional fragment thereof comprising an antigen-binding region that is specific for Mesothelin (SEQ ID NO:370), wherein said antibody or functional fragment thereof exhibits invariant binding of Mesothelin.
2. An isolated antigen-binding region of an antibody according to claim 1 or a functional fragment thereof.
3. An isolated antigen-binding region according to claim 2, which comprises a CDR region as depicted in Table 7.
4. An isolated antigen-binding region according to claim 2, which comprises a heavy chain or light chain amino acid sequence selected from the group consisting of the
 - (i) SEQ ID NO's depicted in table 7; and
 - (ii) a sequence having at least 60 percent sequence identity in the CDR regions with the CDR regions depicted in SEQ ID NO's depicted in table 7.
5. An isolated antibody according to claim 1, which is an IgG.
6. An isolated antigen-binding region according to claim 2, comprising one or more of the Sequences as depicted in table 7.
7. An isolated functional fragment according to claim 2, which is a Fab or scFv antibody fragment.
8. An isolated nucleic acid sequence that encodes an antigen-binding region of a human antibody according to claim 1 or functional fragment thereof.

9. A nucleic acid sequence encoding a variable heavy chain of an isolated antibody or functional fragment thereof, which comprises (i) a sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOS as depicted in table 7 or (ii) a nucleic acid sequence that hybridizes under high stringency conditions to the complementary strand of SEQ ID NO as depicted in table 7, wherein said antibody or functional fragment thereof is specific for an epitope of Mesothelin.
10. A vector comprising a nucleic acid sequence according to any one of claim 9.
11. An isolated cell comprising a vector according to claim 10.
12. An isolated cell according to claim 11, wherein said cell is bacterial or a mammalian cell.
13. A pharmaceutical composition comprising an antibody or functional fragment according to claim 1, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient therefore.
14. A method for treating a disorder or condition associated with the undesired presence of mesothelin, comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of the pharmaceutical composition according to claim 13.
15. A human antibody according to claim 1, wherein the human antibody is a synthetic human antibody.

Figure 1 / 4

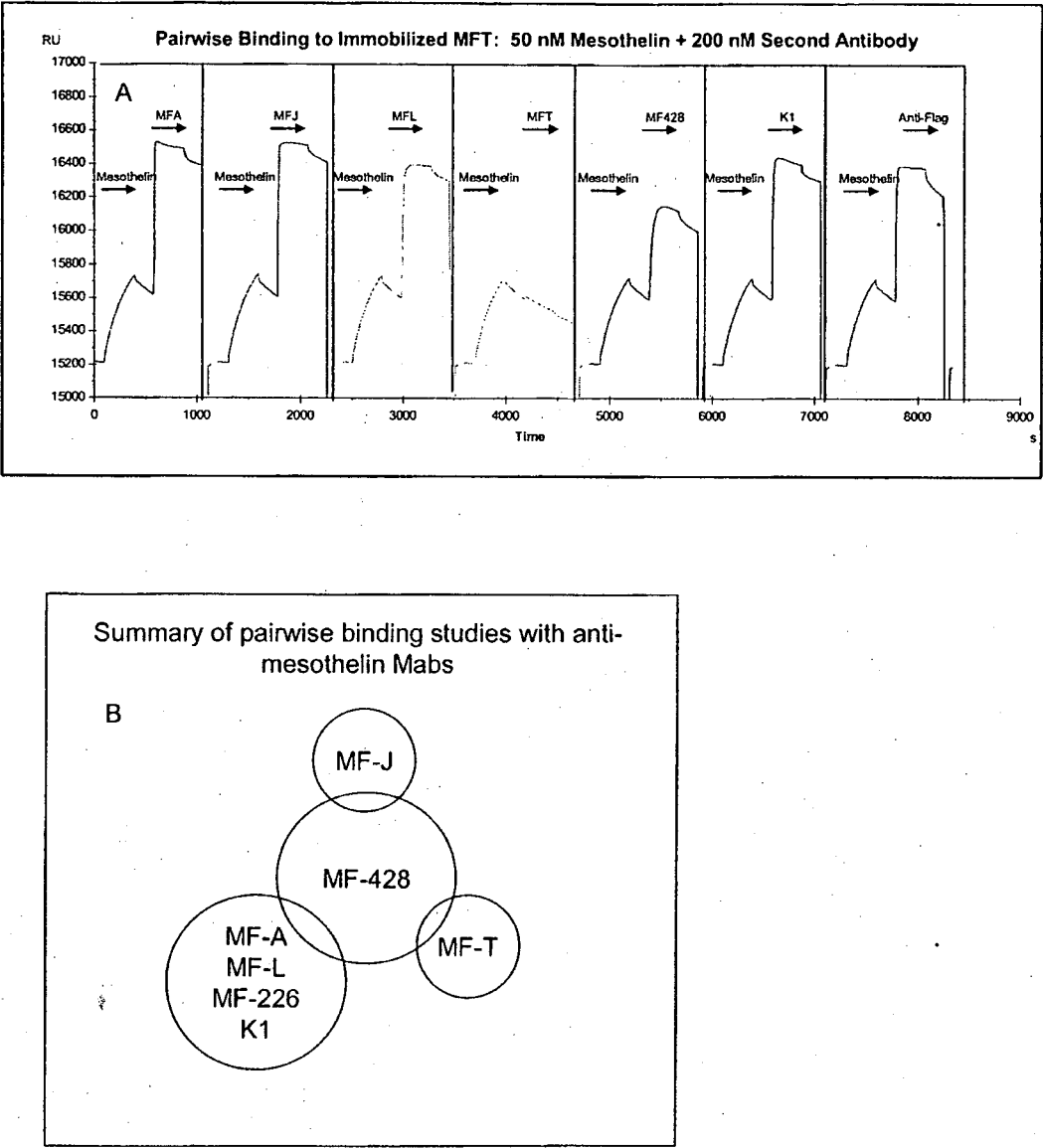


Figure 1

Figure 2 / 4

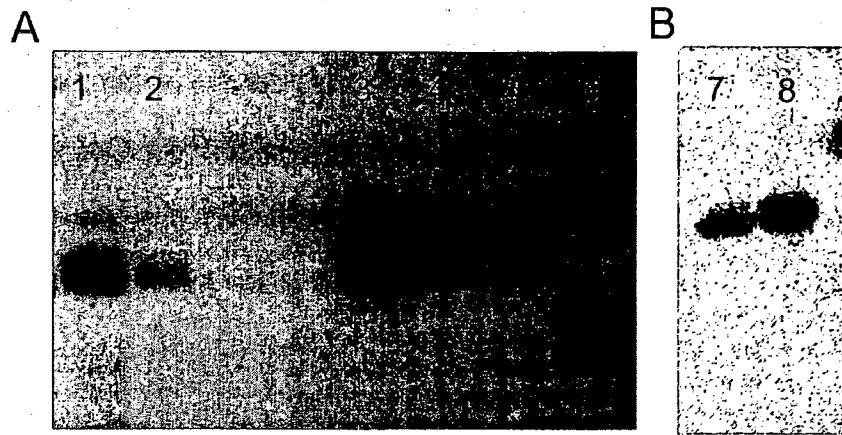


Figure 2

Figure 3 / 4

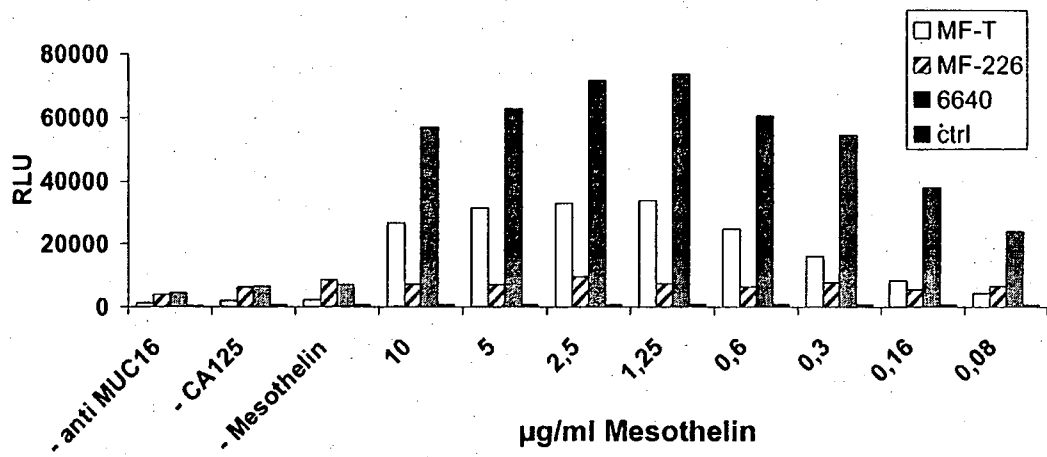


Figure 3

Figure 4 / 4

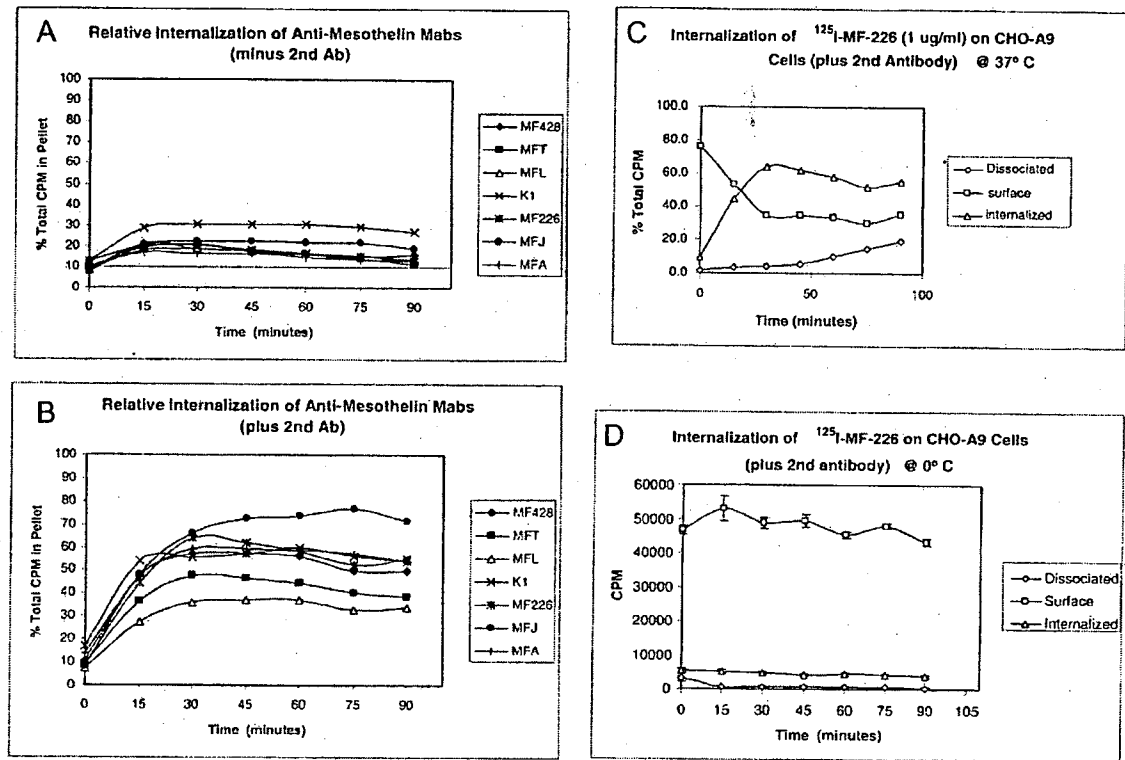


Figure 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/009756

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/30 A61K39/395 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/204506 A1 (EBEL, WOLFGANG [US] ET AL) 14 September 2006 (2006-09-14) the whole document	1,2,5,7, 8,13,14
Y		3,4,6, 9-12,15
X	WO 2006/124641 A (US GOVERNMENT [US]; PASTAN IRA H [US]; ONDA MASANORI [US]) 23 November 2006 (2006-11-23) page 4 - page 59; figure 3	1,2,5,7, 8,13,14
Y		3,4,6, 9-12,15
X	US 6 809 184 B1 (PASTAN IRA H [US] ET AL) 26 October 2004 (2004-10-26) the whole document	1,2,5,7, 8,13,14
Y		3,4,6, 9-12,15
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 March 2009

Date of mailing of the international search report

08/04/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Pérez-Mato, Isabel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/009756

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ONDA MASANORI ET AL: "New monoclonal antibodies to mesothelin useful for immunohistochemistry, fluorescence-activated cell sorting, Western blotting, and ELISA" CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 11, no. 16, 15 August 2005 (2005-08-15), pages 5840-5846, XP002408962 ISSN: 1078-0432 the whole document	3,4,6
Y	CHANG K ET AL: "Molecular cloning of mesothelin, a differentiation antigen present on mesothelium, mesotheliomas, and ovarian cancer" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, WASHINGTON, DC.; US, vol. 93, 9 January 1996 (1996-01-09), pages 136-140, XP002038954 ISSN: 0027-8424 the whole document	3,4,6
Y	WO 97/08320 A (MORPHOSYS PROTEINOPTIMIERUNG [DE]; KNAPPIK ACHIM [DE]; PACK PETER [DE]) 6 March 1997 (1997-03-06) the whole document	3,4,6,15
Y	WO 94/29451 A (CELLTECH LTD [GB]; MORGAN SUSAN ADRIENNE [GB]; EMTAGE JOHN SPENCER [GB]) 22 December 1994 (1994-12-22) the whole document	3,4,6,15
Y	WO 2006/130458 A (AMGEN FREMONT INC [US]; ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB];) 7 December 2006 (2006-12-07) page 34, paragraph 145 - page 37, paragraph 146; sequence 18	3,4,9-12
A	HASSAN ET AL: "Mesothelin targeted cancer immunotherapy" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 44, no. 1, 22 October 2007 (2007-10-22), pages 46-53, XP022392314 ISSN: 0959-8049 the whole document	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/009756

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006204506	A1	14-09-2006	NONE	
WO 2006124641	A	23-11-2006	AU 2006247565 A1	23-11-2006
			CA 2607305 A1	23-11-2006
			EP 1885758 A2	13-02-2008
			US 2009047211 A1	19-02-2009
US 6809184	B1	26-10-2004	US 2008261245 A1	23-10-2008
			US 2005214304 A1	29-09-2005
WO 9708320	A	06-03-1997	AT 219517 T	15-07-2002
			AU 725609 B2	12-10-2000
			AU 6874596 A	19-03-1997
			CA 2229043 A1	06-03-1997
			DE 69621940 D1	25-07-2002
			DE 69621940 T2	16-01-2003
			DK 1143006 T3	14-07-2008
			DK 859841 T3	09-09-2002
			EP 0859841 A1	26-08-1998
			ES 2176484 T3	01-12-2002
			JP 2001519643 T	23-10-2001
			PT 859841 T	29-11-2002
			US 6300064 B1	09-10-2001
WO 9429451	A	22-12-1994	AT 208820 T	15-11-2001
			AU 694926 B2	06-08-1998
			AU 6934294 A	03-01-1995
			CA 2163344 A1	22-12-1994
			DE 69429095 D1	20-12-2001
			DE 69429095 T2	12-09-2002
			EP 0715653 A1	12-06-1996
			JP 3653093 B2	25-05-2005
			JP 8511421 T	03-12-1996
			US 6180377 B1	30-01-2001
WO 2006130458	A	07-12-2006	AR 053514 A1	09-05-2007
			AU 2006252733 A1	07-12-2006
			CA 2610234 A1	07-12-2006
			CN 101282993 A	08-10-2008
			EP 1891113 A2	27-02-2008
			JP 2008541758 T	27-11-2008
			KR 20080031001 A	07-04-2008
			UY 29573 A1	29-12-2006

ANTICUERPOS ANTIMESOTELINA Y USOS DE LOS MISMOS

La presente invención proporciona regiones de unión a antígeno y anticuerpos recombinantes y fragmentos funcionales que contienen dichas regiones de unión a antígeno que son específicas del polipéptido mesotelina de 40 kDa unido a la membrana, que esta sobreexpresado en varios tumores, tales como tumores pancreáticos y ováricos, mesotelioma y células de cáncer de pulmón. En consecuencia, estos anticuerpos se pueden usar para tratar éstos y otros trastornos y afecciones. Los anticuerpos de la invención también se pueden usar en el campo del diagnóstico, así como para investigaciones adicionales del papel de la mesotelina en la progresión de los trastornos asociados con cáncer. La invención también proporciona secuencias de ácido nucleico que codifican los anticuerpos anteriores, vectores que contienen las mismas, composiciones farmacéuticas y kit con instrucciones de uso.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se ha probado que los tratamientos basados en anticuerpos son muy eficaces en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, incluidos los tumores sólidos. Por ejemplo, HERCEPTIN® se ha usado con éxito para tratar el cáncer de mama. Crucial para el desarrollo de una terapia basada en anticuerpos con éxito es el aislamiento de anticuerpos contra proteínas de superficie celular que se ha descubierto que se expresan de forma preferente sobre las células tumorales. El polipéptido precursor de la mesotelina es una proteína de superficie celular glicosilada anclada por glicofosfatidilinositol (GPI), que se escinde proteolíticamente a un polipéptido N-terminal secretado de 30 kDa y a un polipéptido C-terminal de 40 kDa, que se produce,

principalmente, en la forma unida a la membrana anclada por GPI (Chang, K. e I. Pastan, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, (1996) 93(1): 136), y que en la presente memoria descriptiva se denomina mesotelina.

La mesotelina se expresa preferentemente en ciertas células tumorales, particularmente células de mesotelioma, células de tumores pancreáticos y células de carcinoma ovárico, mientras que su expresión está limitada en los tejidos normales, lo que los convierten en una diana ideal para las terapias tumorales (Argani, P. y col., Clin. Cancer Res. (2001) 7(12): 3862; Hassan, R., y col., Clin. Cancer Res. (2004) 10(12 Pt 1):3937). La función de la mesotelina es desconocida y no se observaron anomalías reproductoras, hematológicas o anatómicas en ratones deficientes en la expresión del gen de la mesotelina (Bera, T.K. y I. Pastan, Mol. Cell. Biol. (2000) 20(8):2902).

Se ha propuesto una terapia dirigida basada en anticuerpos contra las células de cáncer que expresan mesotelina para el tratamiento del cáncer de pulmón, de ovarios y pancreático. Mab K1 fue el primer anticuerpo contra el polipéptido mesotelina unido a la membrana que se describió (Chang, K., y col., Int. J. Cancer, (1992) 50(3):373). Mab K1 se generó mediante inmunización de ratones. Debido a la baja afinidad y las malas tasas de internalización del anticuerpo, una inmunotoxina consistente en Mab K1 unida a una forma truncada químicamente modificada de la exotoxina A *Pseudomonas* no se consideró adecuada para el desarrollo clínico (2000) 23(4):473; Hassan, R., y col., Clin. Cancer Res. (2004) 10(12 Pt 1): 3937). Posteriormente se desarrollaron anticuerpos de cadena sencilla con mayores afinidades, incluido SS1-(dsFv)-PE38, que mostró actividad de matar las células tumorales in vitro (Hassan, R., y col., Clin. Cancer Res. (2002) 8(11):

3520) además de potencia en un modelo murino de tumores humanos que expresan mesotelina (Fan, D., y col., Mol. Cancer Ther. (2002) 1(8): 595). Estos datos validan la mesotelina como una diana atractiva para inmunoterapias de múltiples tipos de cáncer. No obstante, en los ensayos clínicos, SS1-(dsFv)-PE38 fue inmunogénico, lo que evitaba una segunda administración para la mayoría de los pacientes. Además, se ha demostrado que SS1-(dsFv)-PE38 tiene un aclaramiento en sangre rápido y se están dando a conocer intentos para incrementar el peso molecular mediante pegilación de la proteína de fusión (Filpula, D., y col., Bioconjugate Chem. (2007) 18(3): 773).

10 MS-1, MS-2 y MS-3 son anticuerpos de unión a la mesotelina que provocan una actividad efectora inmunitaria en la superficie de la célula debido a su isotipo de la IgG1 humana y la internalizan en células que expresan mesotelina (documento WO 2006/099141 A2). En la actualidad se está investigando uno de estos anticuerpos, el anticuerpo IgG antimesotelina no

15 conjugado MOR Ab 009 en un estudio clínico para determinar los efectos terapéuticos en el tratamiento del cáncer pancreático.

El valor predictivo de los modelos de cáncer en xenoinjertos murinos para determinar el resultado clínico de la terapia contra el cáncer con inmunotoxinas a menudo está limitado por una falta de reactividad cruzada de

20 los anticuerpos terapéuticos con sus homólogos murinos, lo que conduce a una reducción de la unión inespecífica al tejido normal. Por otro lado, los anticuerpos Fv neutralizantes anti-ratón que se forman en pacientes que están siendo tratados con anticuerpos murinos o quiméricos pueden tener como resultado una toxicidad limitante de la dosis o disminución de la potencia

25 terapéutica. Por tanto, para explotar completamente el potencial de la

expresión específica de mesotelina en la terapia contra el cáncer, se requieren anticuerpos dirigidos que combinen las ventajas de incrementos de afinidades y reducción de las constantes de disociación con un formato de cadena variable completamente humana y con reactividad cruzada con murinos.

- 5 Otra característica necesaria de nuevos anticuerpos es la afinidad invariable por diferentes líneas celulares cancerosas que expresan mesotelina en su superficie. La mesotelina es una proteína altamente variable que sufre digestión proteolítica postraducciona, así como glicosilación en múltiples sitios (Hassan, R., y col., Clin. Cancer Res. (2004) 10(12 Pt 1): 3937). La variabilidad
- 10 se extiende al nivel transcripcional, ya que se han detectado tres variantes diferentes de corte y empalme, aunque el transcrito variante 1 (NM005823) parece representar la especie principal presente en las líneas de células tumorales analizadas hasta ahora (Muminova, Z.E., y col., BMC Cancer (2004) 4:19; Hellstrom, I., y col., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev (2006)
- 15 15(5):1014). Por tanto, los anticuerpos antimesotelina eficaces deben unirse a un epítipo presentado de forma invariable por las células tumorales de diferentes pacientes, con independencia de la variación individual incluidas, entre otras, las variaciones en los patrones de glicosilación, que conduce a la expresión de diferentes formas de mesotelina.

- 20 En la presente memoria descriptiva se presentan anticuerpos, fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, que se unen a mesotelina con afinidad alta e invariable, internalizan de forma eficiente y que, preferentemente, presentan reacciones cruzadas con la mesotelina de otras especies. También se proporcionan
- 25 terapias basadas en anticuerpos para cáncer, en particular para tumores que

expresan mesotelina, por ejemplo cáncer pancreático, ovárico o de pulmón, usando anticuerpos, fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno, o variantes de los mismos, que facilitan la liberación de agentes terapéuticamente activos contra células cancerosas.

5

RESUMEN DE LA INVENCION

Es un objetivo de la invención proporcionar anticuerpos humanos y humanizados, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno, o variantes de los mismos, que son altamente selectivos para la parte extracelular terminal de 40 kDa del polipéptido precursor de la mesotelina, que se asocia con estados de enfermedad tales como cáncer de páncreas, de ovarios y de pulmón, y en el tratamiento de dichos estados de enfermedad. Con estos fines, es un objeto de la invención proporcionar anticuerpos humanos aislados, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, que se unen específicamente a un epítipo presente en el polipéptido de la mesotelina (SEC ID N° 370), que es presentado invariablemente por las líneas celulares cancerosas que expresan mesotelina y que es unido por estos anticuerpos con afinidades comparables. Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión "presentación invariable" del epítipo se refiere a la presencia de un epítipo reconocido por un anticuerpo concreto en una amplia gama de líneas celulares tumorales que expresan mesotelina, que expresan diferentes formas de mesotelina. Como se usa en la presente memoria descriptiva, diferentes "formas" de mesotelina incluyen, entre otros, diferentes glicoformas, diferentes isoformas o polipéptidos de mesotelina que sufren diferentes modificaciones traduccionales y postraduccionales. Como se usa en la presente memoria descriptiva, la

expresión "afinidades comparables" se refiere a los valores de potencia semimáxima de los anticuerpos (CE_{50}) obtenidos mediante análisis Scatchard de los datos de FACS de la unión del anticuerpo a las células que expresan diferentes formas de mesotelina, que no difieren en más de un factor 10 o, preferentemente, factor 5 o, incluso preferentemente, factor 2.

Es otro objetivo de la invención proporcionar anticuerpos, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, que son seguros para administración humana.

Es otro objetivo de la invención proporcionar anticuerpos, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, que se unen a la mesotelina humana y presentan reactividad cruzada con la mesotelina de otras especies. Preferentemente, dicha otra especie es un roedor, tal como, por ejemplo, un ratón o una rata. Más preferentemente, los anticuerpos, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, se unen a la mesotelina humana y presentan reactividad cruzada con la mesotelina murina.

Es otro objetivo de la invención proporcionar anticuerpos, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, que se unen de forma invariable a diferentes líneas celulares que expresan mesotelina con afinidad comparable. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "unión invariable" de un anticuerpo concreto a la mesotelina se refiere a su capacidad para unirse a la mesotelina en un amplio abanico de líneas de células cancerosas que expresan mesotelina, que expresan diferentes formas de mesotelina. La unión invariable puede deberse, aunque no se restringe a ello, al hecho de que los anticuerpos, o sus

fragmentos de anticuerpos de unión al antígeno, o sus variantes, reconocen un epítipo de mesotelina que no está enmascarado por otro antígeno extracelular, tal como el antígeno canceroso 125 (CA125), que interacciona con la mesotelina.

5 Es otro objetivo de la invención proporcionar anticuerpos o sus variantes, que se unen a diferentes células cancerosas o células tumorales que expresan mesotelina y provocan actividad efectora inmunitaria (p. ej., ADCC o DCD) contra células cancerosas que expresan mesotelina, mediante el uso de uno o más anticuerpos, o sus variantes, de la invención.

10 Es otro objetivo de la invención proporcionar anticuerpos, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, que se internalizan tras la unión a una célula que expresa mesotelina. Es también un objeto de la presente invención proporcionar procedimientos para tratar enfermedades mediante la liberación de fármacos citotóxicos o enzimas
15 liberadoras de fármaco en células cancerosas que expresan mesotelina, mediante el uso de uno o más anticuerpos, o sus fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno o variantes de los mismos, de la invención.

Es también un objetivo de la invención proporcionar anticuerpos que constituyen una herramienta para el diagnóstico de afecciones malignas o
20 displásicas en las que la expresión de mesotelina está elevada en comparación con el tejido normal. Se proporcionan anticuerpos anti-mesotelina conjugados con un marcador detectable. Los marcadores preferidos son un radiomarcaje, una enzima, un cromóforo o un fluorescente.

La invención también está relacionada con polinucleótidos que codifican
25 los anticuerpos de la invención, células que expresan los anticuerpos de la

invención, procedimientos para producir los anticuerpos de la invención, procedimientos para inhibir el crecimiento de células displásicas usando los anticuerpos y procedimientos para tratar y detectar cáncer usando los anticuerpos.

- 5 La invención proporciona anticuerpos que se distinguen de Mab K1, SS1, MS-1, MS-2 y MS-3 en que a) se unen de forma invariable a la mesotelina b) presentan reactividad cruzada con la mesotelina murina c) se unen a la mesotelina con afinidades menores d) se internalizan de forma eficiente en las células que expresan mesotelina y e) contienen regiones
- 10 variables humanas.

- Éstos y otros objetivos de la invención se describen más extensamente en la presente memoria descriptiva. En un aspecto, la invención proporciona un anticuerpo aislado o fragmento funcional del anticuerpo, que contiene una región de unión a antígeno que es específica de un epítipo del polipéptido de
- 15 mesotelina de 40 kDa. Tal anticuerpo o fragmento funcional del mismo puede contener una región de unión a antígeno que contiene una región H-CDR3 representada en la SEC ID N°: 67-98; la región de unión a antígeno puede además incluir una región H-CDR2 representada en la SEC ID N°: 1-30. Tal anticuerpo específico de mesotelina de la invención puede contener una región
- 20 de unión a antígeno que contiene una región L-CDR3 representada en la SEC ID N° 160-197; la región de unión a antígeno puede además incluir una región L-CDR1 representada en la SEC ID N° 99-128; y la región de unión a antígeno puede también contener una región L-CDR2 representada en la SEC ID N° 129-159. Variantes peptídicas de las secuencias divulgadas en la presente
- 25 memoria descriptiva también se abarcan en la presente invención. En

consecuencia, la invención incluye anticuerpos antimesotelina que tienen una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada con: al menos 60 por ciento de identidad de secuencia en las regiones CDR con las regiones CDR representada en la SEC ID N°: 1-197; y/o al menos 80 por ciento de homología de secuencia en las regiones CDR con las regiones CDR representada en la SEC ID N°: 1-197. Además están incluidos los anticuerpos antimesotelina que tienen una secuencia de aminoácidos con: al menos 60 por ciento de identidad de secuencia en las regiones CDR con las regiones CDR representada en la SEC ID N°: 1-197; y/o al menos 80 por ciento de homología de secuencia en las regiones CDR con las regiones CDR representada en la SEC ID N°: 1-197.

Un anticuerpo de la invención puede ser una IgG (*p. ej.*, IgG₁), mientras que un fragmento de anticuerpo puede ser una Fab o scFv, por ejemplo. En consecuencia, un fragmento de anticuerpo de la invención puede ser, o puede contener, una región de unión a antígeno que se comporta de uno o más formas como las que se describen en la presente memoria descriptiva.

La invención también está relacionada con secuencias de ácido nucleico aisladas, cada una de las cuales puede codificar una región de unión a antígeno de un anticuerpo humano o un fragmento funcional del mismo, que es específica de un epítipo de mesotelina. Dicha secuencia de ácido nucleico puede codificar una región variable de la cadena pesada de un anticuerpo e incluye una secuencia seleccionada del grupo constituido por las SEC ID N° 284-326; o una secuencia de ácido nucleico que hibrida en condiciones con rigurosidad elevada con la hebra complementaria de la SEC ID N° 284-326. El ácido nucleico podría codificar una región variable de la cadena ligera de un anticuerpo aislado o un fragmento funcional del mismo y puede contener una

secuencia seleccionada del grupo constituido por las SEC ID N° 327-369, o una secuencia de ácido nucleico que hibrida en condiciones con rigurosidad elevada con la hebra complementaria de las SEC ID N° 327-369.

Los ácidos nucleicos de la invención son adecuados para la producción recombinate. Por tanto, la invención también se refiere a vectores y células huésped que contienen una secuencia de ácido nucleico de la invención.

Las composiciones de la invención se pueden usar para aplicaciones terapéuticas o profilácticas. Por tanto, la invención incluye una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo (o fragmento funcional del anticuerpo) de la invención u un soporte o excipiente del mismo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto relacionado, la invención proporciona un procedimiento para tratar un trastorno o afección asociado con la indeseada presencia de células que expresan mesotelina. Dicho procedimiento contiene las etapas de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de la composición farmacéutica que contiene un anticuerpo de la invención tal como se ha descrito o contemplado en la presente memoria descriptiva.

La invención también proporciona instrucciones para usar la biblioteca de anticuerpos para aislar uno o más miembros de dicha biblioteca que se une específicamente e invariablemente a la mesotelina.

20

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra la agrupación del epítipo del anticuerpo antimesotelina mediante análisis de unión pareada Biacore. La unión competitiva de pares de anticuerpos se determinó mediante inmovilización de un anticuerpo en el chip sensor, la unión de la mesotelina soluble a este

25

anticuerpo e, inmediatamente, la unión de un segundo anticuerpo a la mesotelina. Los pares de anticuerpos que reconocen los mismos epítomos o epítomos solapantes sobre la mesotelina no se pueden unir de forma simultánea. Se analizaron todas las combinaciones de pares de anticuerpos.

- 5 Se muestran datos representativos para MF-T (A). El panel B representa las posiciones relativas de los epítomos de siete anticuerpos antimesotelina, en las que la competencia se representa con círculos solapantes.

La figura 2 muestra formas diferentes de mesotelina reconocidas por los anticuerpos de la invención. 1. y 2.: Unión de MF-J a la mesotelina en extractos
10 de células OYCAR-3; 3. y 4.: Unión de MF-J a la mesotelina en extractos celulares CHO-A9; 5. Unión de MF-J a la mesotelina en extractos celulares NCI-H226; 6. Unión de MF-J a mesotelina desglicosilada recombinante; 7. Unión de MOR06635 a extractos celulares OYCAR-3; y 8. Unión de MOR06635 a extractos celulares NCI-H226.

- 15 La figura 3 muestra que el antígeno canceroso 125 (CA125) se une a mesotelina cuando está unido a una subpoblación de anticuerpos de mesotelina, incluidos MOR6640 y MF-T, mientras que otros anticuerpos, tales como MF-226, compiten con CA125 por la unión a mesotelina. Los datos mostrados son unidades ligeras relativas (ULR) detectadas mediante SECTOR
20 Light Imager (Meso Scale Discovery). Las placas se sembraron con el anticuerpo de mesotelina representado. La mesotelina se añadió a las concentraciones indicadas y se tituló de forma decreciente. Posteriormente, el CA125 se unió a una concentración constante. La detección se realizó con un anticuerpo anti-CA125 de ratón y un anticuerpo FAB de ratón marcado con una
25 cola de azufre MSD.

La figura 4 proporciona datos sobre la internalización de anticuerpos antimesotelina-125I en células CHO-A9 que expresan mesotelina. Internalización relativa de siete AcMo antimesotelina, incluido el control positivo comercial K1, en ausencia (A) y en presencia (B) del segundo anticuerpo de estabilización. Los datos representativos usando MF-226 más el segundo anticuerpo, que muestran cantidades relativas del anticuerpo disociado, unido a la superficie e internalizado a 37 °C en el tiempo (C) se comparan con los obtenidos a la temperatura no permisiva de 0 °C (D).

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se basa en el descubrimiento de nuevos anticuerpos que son específicos de la mesotelina, o que tienen una elevada afinidad por ella, y pueden impartir un beneficio terapéutico a un sujeto. Los anticuerpos de la invención, que pueden ser humanos o humanizados, se pueden usar en muchos contextos, que se describen de un modo más completo en la presente memoria descriptiva.

15

Definiciones

En el presente documento, un anticuerpo "humano" o un fragmento funcional del anticuerpo humano se define como uno que no es quimérico (p. ej., no "humanizado") y no procede de (por completo o en parte) una especie no humana. Un anticuerpo humano, o fragmento funcional de anticuerpo, pueden derivar de un humano o puede ser un anticuerpo humano sintético. En el presente documento, un "anticuerpo humano sintético" se define como un anticuerpo que tiene una secuencia derivada, toda o en parte, *in silico* de

20
25

secuencias sintéticas que se basan en los análisis de secuencias de anticuerpo humano conocidas. El diseño in silico de una secuencia de anticuerpo humano, o un fragmento del mismo, se puede conseguir mediante, por ejemplo, análisis de una base de datos de secuencias de anticuerpo humano o de fragmento de anticuerpo humano y la creación de una secuencia polipeptídica utilizando los datos obtenidos de ellas. Otro ejemplo de un anticuerpo humano, o fragmento funcional de anticuerpo, es uno que está codificado por un ácido nucleico aislado de una biblioteca de secuencias de anticuerpo de origen animal (es decir, estando dicha biblioteca basada en anticuerpos obtenidos de una fuente natural humana). Ejemplos de anticuerpos humanos incluyen anticuerpos HuCAL, tal como se describe en Knappik y col., J. Mol. Biol. (2000) 296:57 y la patente de EE.UU. Nº 6.300.064.

Un "anticuerpo humanizado" o fragmento funcional de anticuerpo humanizado, se define en el presente documento como uno que (i) deriva de una fuente no humana (p. ej., un ratón transgénico que porta un sistema inmunitario heterólogo), en el que el anticuerpo está basado en una secuencia de línea germinal humana; o (ii) es quimérico, en el que el dominio variable deriva de un origen no humano y el dominio constante deriva de un origen humano, o (iii) está injertado con CDR, en el que las CDR del dominio variable son de origen no humano, mientras que una o más estructuras del dominio variable son de origen humano y el dominio constante (en su caso) es de origen humano.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, un anticuerpo "se une específicamente a" es "específico de/para" o "reconoce específicamente" un

- antígeno (en el presente documento, mesotelina) si dicho anticuerpo puede discriminar entre dicho antígeno y uno o más antígeno(s) de referencia, ya que la especificidad de unión no es una propiedad absoluta, sino relativa. En su forma más general (y cuando no se menciona una referencia definida), "unión
- 5 específica" se refiere a la capacidad del anticuerpo para discriminar entre el antígeno de interés y un antígeno no relacionado, tal como se ha determinado, por ejemplo, de acuerdo con uno de los procedimientos siguientes. Dichos procedimientos comprenden, entre otros, Western blots, ELISA-, RIA-, ECL-, pruebas IRMA y análisis peptídicos. Por ejemplo se puede llevar a cabo un
- 10 ensayo ELISA estándar. La puntuación puede llevar a cabo mediante el desarrollo de color estándar (p. ej., anticuerpo secundario con peroxidasa de rábano y bencidina de tetrametilo con peróxido de hidrógeno). La reacción en ciertos pocillos se puntúa mediante la densidad óptica, por ejemplo a 450 nm. El fondo típico (= reacción negativa) puede ser DO 0,1; la reacción positiva
- 15 típica puede ser DO 1. Esto significa que la diferencia positiva/negativa puede multiplicarse por más de 10. Normalmente, la determinación de la especificidad de unión se realiza usando, no un único antígeno de referencia sino un grupo de aproximadamente tres a cinco antígenos no relacionados, tal como polvo de lecho, BSA, transferrina o similares.
- 20 No obstante, "unión específica" también se puede referir a la capacidad de un anticuerpo para discriminar entre el antígeno diana y uno o más antígenos estrechamente relacionados, que se usan como puntos de referencia. Adicionalmente, "unión específica" puede referirse a la capacidad de un anticuerpo para discriminar entre partes diferentes de su antígeno diana,
- 25 *por ejemplo* diferentes dominios o regiones de la mesotelina, tales como

epítopos en la región del extremo N o del extremo C de la mesotelina, o entre uno o más residuos de aminoácidos fundamentales o tiras de residuos de aminoácidos de mesotelina.

Asimismo, tal como se usa en la presente memoria descriptiva, una

5 "inmunoglobulina" (Ig) en el presente documento se define como una proteína que pertenece a la clase IgG, IgM, IgE, IgA o IgD (o cualquier subclase de las mismas) e incluye todos los anticuerpos conocidos convencionalmente y sus fragmentos funcionales. Un "fragmento funcional" o "fragmento de anticuerpo de unión a antígeno" de un anticuerpo/inmunoglobulina del presente

10 documento se define como un fragmento de un anticuerpo/inmunoglobulina (p. ej., una región variable de una IgG) que conserva la región de unión a antígeno. Normalmente, una "región de unión a antígeno" de un anticuerpo se encuentra en una o más regiones hipervariables de un anticuerpo, es decir las regiones CDR-1, -2 y/o -3; no obstante, las regiones "estructurales" variables

15 también pueden desempeñar un papel importante en la unión al antígeno, tal como proporcionando un armazón para las CDR. Preferentemente, la "región de unión a antígeno" comprende al menos los residuos de aminoácidos 4 a 103 de la región variable (VL) de la cadena ligera y 5 a 109 de la región variable de la cadena pesada (VH), más preferentemente los residuos de

20 aminoácidos 3 a 107 de VL y 4 a 111 de VH, y, particularmente preferidos, son las cadenas completas VL y VH (las posiciones de aminoácidos 1 a 109 de VL y 1 a 113 de VH; numeración de acuerdo con el documento WO 97/08320). Una clase preferida de inmunoglobulinas para usar en la presente invención es IgG. "Fragmentos funcionales" de la invención incluyen fragmentos Fab, Fab',

25 F(ab')₂ y Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales; moléculas de anticuerpo

- monocatenario (scFv); y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos (C. A. K. Borrebaeck, editor (1995) *Antibody Engineering (Breakthroughs in Molecular Biology)*, Oxford University Press; R. Kontermann & S. Duebel, editors (2001) *Antibody Engineering (Springer Laboratory Manual)*, Springer Verlag). Se entiende que un anticuerpo distinto a un anticuerpo "biespecífico" o "bifuncional" tiene cada uno de sus sitios de unión idénticos. El $F(ab')_2$ o Fab puede someterse a ingeniería para minimizar o eliminar completamente las interacciones disulfuro intermoleculares que se producen entre los dominios CH_1 y C_L .
- 10 Un anticuerpo de la invención puede derivar de una biblioteca de anticuerpos recombinantes que se basa en secuencias de aminoácidos que se han diseñado *in silico* y codificados por ácidos nucleicos creados sintéticamente. El diseño *in silico* de una secuencia de anticuerpo se consigue mediante, por ejemplo, análisis de una base de datos de secuencias humanas
- 15 y creando una secuencia polipeptídica con los datos obtenidos de ella. Procedimientos para diseñar y obtener secuencias creadas *in silico* se describen en, por ejemplo, Knappik y col., *J. Mol. Biol.* (2000) 296:57; Krebs y col., *J. Immunol. Methods.* (2001) 254:67; y la patente de EE.UU. N° 6.300.064 concedida a Knappik *et al.*, que se incorporan en su totalidad en la presente
- 20 memoria descriptiva por referencia.
- Como se usa en la presente memoria descriptiva, en el presente documento se definen "formas" diferentes de antígeno, por ejemplo mesotelina, como diferentes moléculas de proteínas resultantes de diferentes modificaciones traduccionales y postraduccionales, tales como, entre otras,
- 25 diferencias en el corte y empalme del transcrito primario de mesotelina,

diferencias en la glicosilación y diferencias en la escisión proteolítica postraducciona.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "unión invariable" de un anticuerpo concreto a la mesotelina se refiere a su capacidad para unirse a la mesotelina en un amplio abanico de líneas de células cancerosas que expresan mesotelina, que expresan diferentes formas de mesotelina. Para los anticuerpos de unión invariable, los valores de CE50 determinados mediante titulación FACS en dos líneas de células cancerosas distintas podrían diferir en no más de 10 veces o, preferentemente, 5 veces, y más preferentemente entre 1 y 3 veces.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "epítipo" incluye cualquier determinante proteico capaz de unirse de forma específica a una inmunoglobulina o receptor de células T. Los determinantes epitópicos normalmente constan de grupos de superficie químicamente de moléculas, tales como aminoácidos o cadenas laterales de azúcar y normalmente tienen características estructurales tridimensionales, así como características de carga específicas. Se dice que dos anticuerpos "se unen al mismo epítipo" si se muestra que un anticuerpo compite con el segundo anticuerpo en un ensayo de unión competitivo, mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica.

Anticuerpos de la invención

La presente invención se refiere a procedimientos para inhibir el crecimiento de células de cáncer positivas a mesotelina y la progresión de la enfermedad neoplásica proporcionando anticuerpos antimesotelina. Se

proporciona anticuerpos monoclonales humanos, fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos y variantes de los anticuerpos y fragmentos, que se unen específicamente al dominio en el extremo C de 40 kDa del polipéptido precursor de la mesotelina (SEC ID N° 370), que en el presente documento se denomina "mesotelina".

Los anticuerpos, fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno y variantes de los anticuerpos y fragmentos de la invención están compuestos por una región variable de la cadena ligera y una región variable de la cadena pesada. Variantes de los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de unión al antígeno contempladas en la invención son moléculas en las que la actividad de unión del anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión al antígeno para la mesotelina se mantiene.

A lo largo del presente documento se hace referencia a los siguientes anticuerpos representativos de la invención: "MF-J", "MOR07265", "MOR06631", "MOR 06635", "MOR06669", "MOR07111", "MOR06640", "MOR06642", "MOR06643", "MF-226", "MOR06626", "MOR06638", "MF-A", "MOR06657", "MF-T", "MFI", "MF-5", "MF-8", "MF-24", "MF-25", "MF-27", "MF-73", "MF-78", "MF-84", "MF-101", "MF-230", "MF-236", "MF-252", "MF-257", "MF-423", "MF-427", "MF-428", MF-C, "MF-I", "MF-L", "MF-M", "MF-P", "MF-Q", MF-S, "MF-V", "MF-W", y "MF-Y". MF-J representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 284 (ADN)/SEC ID N°: 198 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 327 (ADN)/SEC ID N°: 241 (proteína). MOR 0726 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 285 (ADN)/SEC ID N°: 199 (proteína).

- y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 328 (ADN)/SEC ID N°: 242 (proteína). MOR 06631 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 286 (ADN)/SEC ID N°: 200 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 329 (ADN)/SEC ID N°: 243 (proteína). MOR 06669 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 287 (ADN)/SEC ID N°: 201 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 330 (ADN)/SEC ID N°: 244 (proteína). MOR 07111 representa un anticuerpo que
- 10 tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 288 (ADN)/SEC ID N°: 202 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 331 (ADN)/SEC ID N°: 245 (proteína). MOR 06640 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 289 (ADN)/SEC ID N°: 203 (proteína)
- 15 y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 332 (ADN)/SEC ID N°: 246 (proteína). MOR 06642 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 290 (ADN)/SEC ID N°: 204 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 333 (ADN)/SEC ID N°: 247 (proteína). MOR
- 20 06643 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 291 (ADN)/SEC ID N°: 205 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 334 (ADN)/SEC ID N°: 248 (proteína). MF-226 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 292
- 25 (ADN)/SEC ID N°: 206 (proteína) y una región variable de la cadena ligera

- correspondiente a la SEC ID N°: 335 (ADN)/SEC ID N°: 249 (proteína). MOR 06626 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 293 (ADN)/SEC ID N°: 207 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 336
- 5 (ADN)/SEC ID N°: 250 (proteína). MOR 06635 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 294 (ADN)/SEC ID N°: 208 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 337 (ADN)/SEC ID N°: 251 (proteína). MOR 06638 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena
- 10 pesada correspondiente a la SEC ID N°: 295 (ADN)/SEC ID N°: 209 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 338 (ADN)/SEC ID N°: 252 (proteína). MF-A representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 296 (ADN)/SEC ID N°: 210 (proteína) y una región variable de la cadena ligera
- 15 correspondiente a la SEC ID N°: 339 (ADN)/SEC ID N°: 253 (proteína). MOR 06657 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 297 (ADN)/SEC ID N°: 211 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 340 (ADN)/SEC ID N°: 254 (proteína). MF-T representa un anticuerpo que tiene una
- 20 región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 298 (ADN)/SEC ID N°: 212 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 341 (ADN)/SEC ID N°: 255 (proteína). MF-L representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 299 (ADN)/SEC ID N°: 213 (proteína) y una
- 25 región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 342

- (ADN)/SEC ID N°: 256 (proteína). MF-I representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 300 (ADN)/SEC ID N°: 214 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 343 (ADN)/SEC ID N°: 257 (proteína). MF-5
- 5 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 301 (ADN)/SEC ID N°: 215 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 344 (ADN)/SEC ID N°: 258 (proteína). MF-8 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 302
- 10 (ADN)/SEC ID N°: 216 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 345 (ADN)/SEC ID N°: 259 (proteína). MF-24 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 303 (ADN)/SEC ID N°: 217 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 346
- 15 (ADN)/SEC ID N°: 260 (proteína). MF-25 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 304 (ADN)/SEC ID N°: 218 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 347 (ADN)/SEC ID N°: 261 (proteína). MF-27 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada
- 20 correspondiente a la SEC ID N°: 305 (ADN)/SEC ID N°: 219 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 348 (ADN)/SEC ID N°: 262 (proteína). MF-73 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 306 (ADN)/SEC ID N°: 220 (proteína) y una región variable de la cadena ligera
- 25 correspondiente a la SEC ID N°: 349 (ADN)/SEC ID N°: 263 (proteína). MF-78

- representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 307 (ADN)/SEC ID N°: 221 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 350 (ADN)/SEC ID N°: 264 (proteína). MF-84 representa un anticuerpo que tiene
- 5 una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 308 (ADN)/SEC ID N°: 222 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 351 (ADN)/SEC ID N°: 265 (proteína). MF-101 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 309 (ADN)/SEC ID N°: 223 (proteína) y una
- 10 región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 352 (ADN)/SEC ID N°: 266 (proteína). MF-230 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 310 (ADN)/SEC ID N°: 224 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 353 (ADN)/SEC ID N°: 267 (proteína). MF-236
- 15 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 311 (ADN)/SEC ID N°: 225 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 354 (ADN)/SEC ID N°: 268 (proteína). MF-252 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 312
- 20 (ADN)/SEC ID N°: 226 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 355 (ADN)/SEC ID N°: 269 (proteína). MF-275 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 313 (ADN)/SEC ID N°: 227 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 356
- 25 (ADN)/SEC ID N°: 270 (proteína). MF-423 representa un anticuerpo que tiene

- una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 314 (ADN)/SEC ID N°: 228 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 357 (ADN)/SEC ID N°: 271 (proteína). MF-427 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada
- 5 correspondiente a la SEC ID N°: 315 (ADN)/SEC ID N°: 229 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 358 (ADN)/SEC ID N°: 272 (proteína). MF-428 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 316 (ADN)/SEC ID N°: 230 (proteína) y una región variable de la cadena ligera
- 10 correspondiente a la SEC ID N°: 359 (ADN)/SEC ID N°: 273 (proteína). MF-C representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 317 (ADN)/SEC ID N°: 231 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 360 (ADN)/SEC ID N°: 274 (proteína). MF-I representa un anticuerpo que tiene una
- 15 región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 318 (ADN)/SEC ID N°: 232 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 361 (ADN)/SEC ID N°: 275 (proteína). MF-M representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 319 (ADN)/SEC ID N°: 233 (proteína) y una
- 20 región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 362 (ADN)/SEC ID N°: 276 (proteína). MF-P representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 320 (ADN)/SEC ID N°: 234 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 363 (ADN)/SEC ID N°: 277 (proteína). MF-Q
- 25 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada

correspondiente a la SEC ID N°: 321 (ADN)/SEC ID N°: 235 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 364 (ADN)/SEC ID N°: 278 (proteína). MF-S representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 322 (ADN)/SEC ID N°: 236 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 365 (ADN)/SEC ID N°: 279 (proteína). MF-U representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 323 (ADN)/SEC ID N°: 237 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 366 (ADN)/SEC ID N°: 280 (proteína). MF-V representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 324 (ADN)/SEC ID N°: 238 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 367 (ADN)/SEC ID N°: 281 (proteína). MF-W representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 325 (ADN)/SEC ID N°: 239 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 368 (ADN)/SEC ID N°: 282 (proteína). MF-Y representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 326 (ADN)/SEC ID N°: 240 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 369 (ADN)/SEC ID N°: 283 (proteína).

En un aspecto, la invención proporciona anticuerpos que se unen a epítopos de mesotelina, cuya secuencia de aminoácidos está representada por la SEC ID N°: 370, que son distintos al epítipo de mesotelina reconocido por Mab K1.

En otros aspectos, la invención proporciona anticuerpos que se unen a

uno o más aminoácidos de los epítopos de los anticuerpos MF-J o MF-T. En ciertos aspectos, dichos anticuerpos se unen a al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco o al menos seis aminoácidos de los epítopos de los anticuerpos MF-J o MF-T. . En ciertos aspectos, los anticuerpos de la
5 presente invención se unen a uno o más aminoácidos del epítipo reconocido por el anticuerpo MF-J. En aspectos alternativos, los anticuerpos de la presente invención se unen a uno o más aminoácidos del epítipo reconocido por el anticuerpo MF-T.

En otro aspecto, la invención proporciona anticuerpos que tienen una
10 región de unión al antígeno que se puede unir específicamente, o que tiene afinidad elevada por ellas, a una o más regiones de la mesotelina, cuya secuencia de aminoácidos se representa por la SEC ID N°: 370. Se dice que un anticuerpo tiene una "afinidad elevada" por un antígeno si la medición de la afinidad es de al menos 100 nM (afinidad monovalente del fragmento Fab).
15 Preferentemente, un anticuerpo o región de unión a antígeno de la invención puede ser específicamente inmunorreactivo a la mesotelina con una afinidad inferior a aproximadamente 100 nM, más preferentemente inferior a aproximadamente 60 nM, y todavía más preferentemente inferior a aproximadamente 30 nM. Otros preferidos son anticuerpos que se unen a la
20 mesotelina con una afinidad inferior a aproximadamente 10 nM, y más preferentemente inferior a aproximadamente 3 nM. Por ejemplo, la afinidad de un anticuerpo de la invención contra la mesotelina puede ser de aproximadamente 10,0 o 0,19 nM (afinidad monovalente del fragmento Fab).

La tabla 1 proporciona un resumen de las constantes de disociación y
25 las tasas de disociación de anticuerpos representativos de la invención,

determinadas mediante resonancia de plasmón superficial (Biacore) sobre mesotelina inmovilizada directamente.

5 **Tabla 1: Constantes de disociación y tasas de disociación monovalentes para mesotelina determinadas para Fabs antimesotelina mediante resonancia de plasmón superficial**

Anticuerpo	K _D [M]	k _d [1/s]
MF-A	1,9 x 10 ⁻⁸	7,9 X 10 ⁻²
MOR06657	9,5 x 10 ⁻¹⁰	5,5 x 10 ⁻³
MF-J	9,2 x 10 ⁻⁹	2,9 x 10 ⁻³
MOR06631	9 x 10 ⁻¹¹	1,4 X 10 ⁻⁵
MOR06669	2,4 x 10 ⁻¹⁰	8,1 X 10 ⁻⁵
MOR06643	3,6 x 10 ⁻¹⁰	2,8 X 10 ⁻⁴
MF-226	5,8 x 10 ⁻⁸	3,8 X 10 ⁻²
MOR06626	6,7 x 10 ⁻¹⁰	1,2 x 10 ⁻³
MOR06638	1,6 x 10 ⁻⁸	6,3 x 10 ⁻³

10 El formato de IgG1 se usó para la determinación de la afinidad basada en las células determinado mediante clasificación de células activada por fluorescencia (FACS) combinada con análisis Scatchard y ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) con células vivas.La Tabla 2 indica la fuerza de unión de anticuerpos IgG representativos sobre células CHO-A9

15 que expresan mesotelina.

Tabla 2: Potencia de unión basada en células de anticuerpos antimesotelina determinada mediante ELISA y FACS celular con células CHO-A9 que expresan mesotelina

Anticuerpo (IgG)	CE50	
	FACS [nM]	ELISA celular [nM]
MF-A	0,05	0,8
MF-J	0,11	3,9
MF-L	0,07	0,8
MF-T	0,27	1,5
MF-226	0,15	0,4

5

Generación de anticuerpos

Para aislar anticuerpos monoclonales humanos específicos de mesotelina y de alta afinidad se usó una biblioteca de despliegue en fagos de anticuerpos sintéticos (Knappik, A., y col., J. Mol. Biol. (2000) 296(1):57),
10 mediante una combinación de inmunofijaciones de células enteras y de proteínas y a través del desarrollo de herramientas específicas. Estas herramientas y procedimientos incluyen una línea celular recombinante que expresa mesotelina y el desarrollo de procedimientos de inmunofijación y ensayos de detección selectiva capaces de identificar anticuerpos que se
15 unen, de forma preferencial, a la mesotelina desplegada en la superficie celular y que presentan reactividad cruzada a la mesotelina de otras especies.

Mediante una combinación de tres enfoques no convencionales en la

tecnología de despliegue en fagos (PDT) se descubrieron anticuerpos frente al marcador de superficie celular del cáncer mesotelial, mesotelina. En primer lugar se construyó una línea celular recombinante que expresa el dominio de 40 kDa unido a la membrana de mesotelina mediante transfección estable de células CHO-K1 con un plásmido que codifica la parte del extremo C anclada a GPI de la proteína (SEC ID 371) para dar la línea celular CHO-A9. En segundo lugar, con esta última línea celular recombinante y con la línea de células de cáncer escamoso NCI-H226 se realizaron selecciones de superficie celular dobles-alternantes. Se incluyó preadsorción con células CHO-K1 para evitar la selección de fragmentos Fab que se unen a epítomos de las células parentales. Se realizaron selecciones adicionales con mesotelina humana purificada recombinante y soluble (única fuente de "MF-24", "MF-25" y "MF-27") con mesotelina murina recombinante, con mesotelina desglicosilada purificada (única fuente de "MF-5" y "MF-8") y con mesotelina biotinilada en fase soluble. En tercer lugar, se desarrollaron procedimientos de detección selectiva que permitieron la detección selectiva sucesiva de los resultados de los fagos obtenidos en la inmunofijación con células NCI-H226 enteras así como con células CHO-A9. La combinación de estos procedimientos específicos permitió el aislamiento de los anticuerpos únicos "MF-J", "MF-226", "MF-A", "MF-T", "MF-1", "MF-5", "MF-8", "MF-24", "MF-25", "MF-27", "MF-73", "MF-78", "MF-84", "MF-101", "MF-230", "MF-236", "MF252", "MF-275", "MF-423", "MF-427", "MF-428", MF-C", "MF-I", "MF-L", "MF-M" "MF-P" "MF-Q" MF-S" "MF-U" "MF-V" "MF-W" y "MF-Y". Estos anticuerpos únicos se caracterizaron además mediante su afinidad de unión en dos ELISAS celulares, mediante unión BIAcore a mesotelina soluble, mediante su capacidad para reconocer

diferentes epítomos sobre mesotelina soluble y mediante su capacidad para la reacción cruzada con la mesotelina murina evaluado mediante FACS e inmunotransferencia, y su capacidad para internalizarse en tres diferentes ensayos basados en células. Dos de los ensayos de internalización midieron
5 de forma cuantitativa la internalización de anticuerpos antimesotelina radiomarcados, bien en ausencia o bien en presencia de un anticuerpo secundario a la IgG humana. Este dato se usó para seleccionar cuatro anticuerpos para la maduración adicional de la afinidad.

Con el fin de obtener anticuerpos con una sólida unión invariante a
10 diferentes formas de mesotelina expresadas en diferentes líneas celulares cancerosas, para incrementar la reactividad cruzada de las especies y para incrementar adicionalmente la afinidad y disminuir las tasas de disociación se diseñó una estrategia para la maduración de la afinidad. La maduración de la afinidad se realizó con los anticuerpos 'MF-J', 'MF-226', 'MF-L' y 'MF-A'. La
15 maduración de la afinidad incluyó la generación de nuevos repertorios de anticuerpos mediante el intercambio de H-CDR2, LCDR3, o una combinación de las regiones H-CDR2 y L-CDR3 de los anticuerpos parentales. Se realizaron selecciones alternantes con las dos líneas celulares cancerosas que expresan mesotelina NCI-H226 y OVCAR-3, así como mesotelina humana biotinilada y
20 purificada y murina en solución usando perlas magnéticas. Se obtuvo mayor rigurosidad mediante la reducción gradual del antígeno y la extensión del procedimiento de lavado.

La detección selectiva se realizó, primero, disminuyendo la afinidad, determinado en perlas recubiertas con antígeno en solución, midiendo una
25 señal electroquimioluminiscente en una estación de trabajo M-384 (BioVeris).

Posteriormente, una selección resultante de aglutinantes de alta afinidad se sometió a detección selectiva con titulación de la solución al equilibrio (SET) (Haenel, C., y col., Anal. Biochem. (2005) 339(1): 182). Los mejores aglutinantes se sometieron a detección selectiva mediante el análisis de la reactividad cruzada a la mesotelina murina, así como para la unión a la mesotelina en células NCI-H226 mediante FACS. La combinación de estos procedimientos específicos permitió el aislamiento de los anticuerpos únicos 'MOR07265', 'MOR06631', 'MOR 06635', 'MOR06669', 'MOR07111', 'MOR06640', 'MOR06642', 'MOR06643', 'MOR06626', 'MOR06638' y 'MOR06657'.

Variantes peptídicas

Los anticuerpos de la invención no se limitan a las secuencias peptídicas específicas que se proporcionan en la presente memoria descriptiva. En su lugar, la invención también abarca variantes de estos polipéptidos. Con referencia a la presente divulgación y tecnologías y referencias convencionalmente disponibles, el experto será capaz de preparar, analizar y utilizar variantes funcionales de los anticuerpos divulgados en la presente memoria descriptiva, mientras aprecia que las variantes que tienen la capacidad de unirse a la mesotelina entran dentro del alcance de la presente invención.

Una variante puede incluir, por ejemplo, un anticuerpo que tiene al menos una región determinante de la complementariedad (CRD) (hipervariable) alterada y/o dominio/posición estructural (FR) (variable), vis-à-vis una secuencia peptídica divulgada en la presente memoria descriptiva.

Para ilustrar mejor este concepto a continuación se presenta una breve descripción de la estructura del anticuerpo.

Un anticuerpo está compuesto por dos cadenas peptídicas, en la que cada una contiene un (cadena ligera) o tres (cadena pesada) dominios
5 constantes y una región variable (VL, VH), la última de ellas está, en cada caso, formada por cuatro regiones FR y tres CDR intercaladas. El sitio de unión a antígeno está formado por una o más CDR, aunque las regiones FR proporcionan el marco estructural de las CDR y, por tanto, desempeñan un papel importante en la unión al antígeno. Alterando uno o más residuos de
10 aminoácidos en una región CDR o FR, el experto generará de forma rutinaria secuencias de anticuerpos mutadas o diversificadas, que se pueden someter a detección selectiva frente al antígeno, para, por ejemplo, nuevas o mejores propiedades.

Las tablas 3 (VH) y 4 (VL) delinean las regiones CDR y FR para ciertos
15 anticuerpos de la invención y comparan aminoácidos en una posición dada entre sí y con las correspondientes secuencias consenso o "génicas maestras" (tal como se describe en la patente de EE.UU. N° 6.300.064):

5

10

-en los que la región HCDR3 se selecciona de las secuencias ID 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97 ó 98.

-en los que la región LCDRI se selecciona de las secuencias ID 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128 ó 129.

-en los que la región LCDR2 se selecciona de las secuencias ID 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159 ó 160.

-en los que la región LCDR3 se selecciona de las secuencias ID 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196 ó 197. o combinaciones de estas regiones CDR.

Aspectos preferidos son anticuerpos: en los que las secuencias CDR se seleccionan a partir de la serie MF-J tal como se muestra en la tabla 7 u otras combinaciones de las regiones CDR mostradas en la tabla 7.

En ciertos aspectos, la presente invención proporciona anticuerpos

-en los que VH se selecciona de las secuencias ID 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239 ó 240,

-en los que VL se selecciona de las secuencias ID 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274,

275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282 ó 283,

Como en lo que antecede, aspectos preferidos para la serie MF-J tal como se muestra en la tabla 7 u otras combinaciones de las regiones VH y VL mostradas en la tabla 7.

- 5 El experto puede usar los datos en las tablas 3, 4 y 7 para diseñar variantes peptídicas que están dentro del alcance de la presente invención. Se prefiere fabricar las variantes modificando los aminoácidos dentro de una o más regiones CDR; asimismo, una variante podría tener una o más regiones estructurales alteradas. Con referencia a una comparación de los nuevos
- 10 antibióticos entre sí, los residuos candidatos que se pueden modificar incluyen, por ejemplo, los residuos 3 ó 45 de la variable ligera y, por ejemplo, los residuos 16 ó 43 de la región variable de las cadenas pesadas de MF-226 y MF-T, ya que éstas son posiciones de variación vis-à-vis entre sí. También se pueden producir alteraciones en las regiones estructurales. Por ejemplo, un
- 15 dominio FR peptídico podría alterarse cuando exista una desviación en un residuo en comparación con una secuencia de línea germinal.

- Con referencia a una comparación de los anticuerpos nuevos con la correspondiente secuencia consenso o "génica maestra", que se enumeran en Knappik y col., 2000, los residuos candidatos que se pueden modificar
- 20 incluyen, *por ejemplo*, residuos 29 ó 52 de la region variable de la cadena ligera de MF-T en comparación con VL λ 2 y, por ejemplo, los residuos 43 ó 57 de la region variable de la cadena pesada de MF-A en comparación con VH1A (Knappik, A., y col., J. Mol. Biol. (2000) 296(1): 57). Como alternativa, el experto podría realizar el mismo análisis mediante comparación de las
- 25 secuencias de aminoácidos divulgadas en la presente memoria descriptiva con

las secuencias conocidas de la misma clase de estos antibióticos, usando, por ejemplo, el procedimiento descrito por Knappik, A., y *col.* (2000) y la patente de EE.UU. 6.300.064 concedida a Knappik y *col.*

Además, se pueden obtener variantes usando un anticuerpo como punto
5 de partida para optimización mediante diversificación de uno o más residuos de aminoácidos en el anticuerpo, preferentemente residuos de aminoácidos en una o más CDR, y mediante detección selectiva de la recolección resultante de variantes de anticuerpos para variantes con propiedades mejoradas. Particularmente preferida es la diversificación de uno o más residuos de
10 aminoácidos en la CDR-3 de VL, CDR-3 de VH, CDR-1 de VL y/o CDR-2 de VH. La diversificación se puede realizar mediante la síntesis de una colección de moléculas de ADN usando tecnología de mutagénesis de trinucleótidos (TRIM) (Virnekäs, B, Ge, L., Plückthun, A., Schneider, K.C., Wellnhofer, G. y Moroney S.E. (1994) Trinucleótido-fosforamiditos: Reactivos ideales para la
15 síntesis de oligonucleótidos mixtos para la mutagénesis aleatoria. Nucl. Acids Res. 22, 5600.).

Variantes conservadoras de aminoácidos

Se pueden fabricar variantes polipeptídicas que conserven la estructura
20 molecular global de una secuencia peptídica del anticuerpo descrita en la presente memoria descriptiva. Dadas las propiedades de los aminoácidos individuales, el experto reconocerá algunas sustituciones racionales. Se pueden realizar sustituciones de aminoácidos, es decir "sustituciones conservadoras", por ejemplo sobre la base de la similitud en la polaridad, la
25 carga, la solubilidad, la hidrofobicidad, la hidrofiliidad y/o la naturaleza

antipática de los residuos implicados.

Por ejemplo, (a) aminoácidos no polares (hidrófobos) incluyen alanina, leucina, isoleucina, valina, prolina, fenilalanina, triptófano y metionina; (b) aminoácidos polares neutros incluyen glicina, serina, treonina, cisteína, 5 tirosina, asparagina y glutamina; (c) aminoácidos con carga positiva (básicos) incluyen arginina, lisina e histidina; y (d) aminoácidos con carga negativa (ácidos) incluyen ácido aspártico y ácido glutámico. Normalmente, las sustituciones se pueden realizar dentro de los grupos (a)-(d). Además, la glicina y la prolina pueden sustituirse una por otra sobre la base de su 10 capacidad para alterar las α -hélices. De igual forma, ciertos aminoácidos, tales como alanina, cisteína, leucina, metionina, ácido glutámico, glutamina, histidina y lisina, se encuentran con mayor frecuencia en α -hélice, mientras que valina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano y treonina se encuentran con más frecuencia plegados en láminas β . Glicina, serina, ácido aspártico, asparagina 15 y prolina normalmente se encuentran en giros. Algunas sustituciones preferidas pueden encontrarse entre los grupos siguientes: (i) S y T; (ii) P y G; y (iii) A, V, L e I. Dado el código genético y las técnicas de AND recombinante y sintético, el científico experto puede fabricar fácilmente AND que codifica las variantes de aminoácidos conservadoras. En un ejemplo concreto, la posición de 20 aminoácido 3 en la SEC ID N° 199-205, 207-211 ó 213-240 se puede cambiar de una Q a una E.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, "identidad de secuencia" entre dos secuencias polipeptídicas indica el porcentaje de aminoácidos que son idénticos entre las secuencias. "Homología de secuencia" 25 indica el porcentaje de aminoácidos que son idénticos o que representan

sustituciones conservadoras de aminoácidos. Las secuencias polipeptídicas preferidas de la invención tienen una identidad de secuencia en las regiones CDR de al menos 60 %, más preferentemente de al menos 70 % u 80 %, todavía más preferentemente de al menos 90 % y más preferentemente al menos 95 %. Anticuerpos preferidos también tienen una homología de secuencia en las regiones CDR de al menos 80 %, más preferentemente 90 % y más preferentemente 95 %.

Moléculas de ADN de la invención

10 La presente invención también se refiere a moléculas de ADN que codifican un anticuerpo de la invención. Estas secuencias incluyen, entre otras, las moléculas de ADN establecidas en las SEC ID 284-369.

Las moléculas de ADN de la invención no están limitadas a las secuencias divulgadas en la presente memoria descriptiva, pero también incluyen variantes de las mismas. Variantes de ADN dentro de la invención pueden describirse por referencia a sus propiedades físicas en hibridación. El experto reconocerá que se puede usar ADN para identificar su complementaria y, dado que el ADN es bicatenario, su equivalente u homólogo, usando técnicas de hibridación de ácido nucleico. También se reconocerá que la hibridación se puede producir con una complementariedad inferior al 100 %. No obstante, dada una adecuada elección de condiciones, las técnicas de hibridación se pueden usar para diferenciar entre secuencias de ADN basadas en su relación estructural con una sonda concreta. Para obtener guías sobre estas condiciones véase Sambrook y col., 1989 (Sambrook, J., Fritsch, E. F. y Maniatis, T. (1989) Molecular Cloning: A laboratory manual, Cold Spring Harbor

15

20

25

Laboratory Press, Cold Spring Harbor, USA) y Ausubel y col., 1995 (Ausubel, F. M., Brent, R, Kingston, R E., Moore, D. D., Sedman, J. G., Smith, J. A., & Struhl, K. eds. (1995). Current Protocols in Molecular Biology. New York: John Wiley and Sons).

- 5 La similitud estructura entre dos secuencias polinucleotídicas se pueden expresar como una función de la "rigurosidad" de las condiciones en las que las dos secuencias hibridarán entre sí. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "rigurosidad" se refiere a la medida en la cual las condiciones no favorecen la hibridación. Las condiciones rigurosas son
- 10 fuertemente desfavorables para la hibridación y sólo las moléculas más estructuralmente relacionadas hibridarán entre sí en dichas condiciones. Por el contrario, las condiciones no rigurosas favorecen la hibridación de moléculas que muestran un menor grado de relación estructural. Por tanto, la rigurosidad de la hibridación se correlaciona directamente con las relaciones estructurales
- 15 de dos secuencias de ácido nucleico. Las siguientes relaciones son útiles en la correlación de la hibridación y la relación (en las que T_f es la temperatura de fusión de un dúplex de ácido nucleico):

- a. $T_f = 69,3 + 0,41 (G+C)\%$
- 20 b. La T_f de un AND dúplex disminuir en 1 °C con cada incremento del 1 % en el número de pares de bases apareados incorrectamente.
- c. $(T_f)_{\mu 2} - (T_f)_{\mu 1} = 18,5 \log_{10} \mu 2 / \mu 1$
 en la que $\mu 1$ y $\mu 2$ son las fuerzas iónicas de dos soluciones.

La rigurosidad de la hibridación es una función de muchos factores, incluidos la concentración de ADN global, la fuerza iónica, la temperatura, el tamaño de la sonda y la presencia de agentes que rompen los puentes de hidrógeno. Los factores que estimulan la hibridación incluyen concentraciones

5 elevadas de ADN, fuerzas iónicas altas, temperaturas bajas, mayor tamaño de la sonda y la ausencia de agentes que rompen los puentes de hidrógeno. Normalmente, la hibridación se realiza en dos fases: la fase de "unión" y la fase de "lavado".

En primer lugar, en la fase de unión, la sonda se une a la diana en

10 condiciones que favorecen la hibridación. Normalmente, la rigurosidad se controla en esta etapa alterando la temperatura. Para esta elevada rigurosidad, la temperatura normalmente está entre 65 °C y 70 °C, a menos que se usen sondas oligonucleotídicas cortas (< 20 nt). Una solución de hibridación representativa comprende 6X SSC, 0,5 % SDS, 5X solución de Denhardt y 100

15 µg de AND transportador inespecífico. Véase Ausubel E., sección 2.9, suplemento 27 (1994). Por supuesto, se conocen muchas condiciones tampón diferentes, aunque funcionalmente equivalentes. Cuando el grado de relación es menor se puede escoger una temperatura menor. Las temperaturas de unión de baja rigurosidad están entre aproximadamente 25 °C y 40 °C. La

20 rigurosidad media está entre al menos aproximadamente 40 °C a menos de aproximadamente 65 °C. La rigurosidad alta es de, al menos, aproximadamente 65 °C.

En segundo lugar, el exceso de sonda se elimina mediante lavado. Es en esta fase en la que se suelen aplicar las condiciones más rigurosas. Por

25 tanto, es esta etapa "de lavado" la más importante para determinar la relación

mediante hibridación. Normalmente, las soluciones de lavado contienen concentraciones menores de sales. Un ejemplo de solución de rigurosidad media contiene 2X SSC y 0,1 % SDS. Una solución de lavado de alta rigurosidad contiene el equivalente (en fuerza iónica) de menos de
5 aproximadamente 0,2X SSC, con una solución rigurosa preferida que contiene aproximadamente 0,1 X SSC. Las temperaturas asociadas con varias rigurosidades son las mismas que las comentadas en lo que antecede para la "unión". Asimismo, la solución de lavado normalmente se sustituye una serie de veces durante el lavado. Por ejemplo, las condiciones típicas de lavado de
10 alta rigurosidad comprenden lavar dos veces durante 30 minutos a 55 °C y tres veces durante 15 minutos a 60 °C.

En consecuencia, la presente invención incluye moléculas de ácido nucleico que hibridan con las moléculas establecidas en las SEC ID 284-369 en condiciones de unión y de lavado de alta rigurosidad, en las que dichas
15 moléculas de ácido nucleico codifican un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo que tiene propiedades tales como las que se describen en la presente memoria descriptiva. Moléculas preferidas (desde una perspectiva del ARNm) son aquéllas que tienen al menos un 75 % u 80 % (preferentemente al menos 85 %, más preferentemente al menos 90 % y más preferentemente al
20 menos 95 %) de homología o identidad de secuencia con una de las moléculas de ADN descritas en la presente memoria descriptiva. En un ejemplo concreto de una variante de la invención, la posición 7 del ácido nucleico en las SEC ID Nº 285-291, 293-297 ó 299-326 se puede sustituir de una C a una G, de modo que se cambia el codón de CAA a GAA.

Variantes funcionalmente equivalentes

Otra clase más de variantes de ADN dentro del alcance de la invención puede describirse con referencia al producto que codifican. Estos genes funcionalmente equivalentes se caracterizan por el hecho de que codifican las mismas secuencias peptídicas que se encuentran en las SEC ID 248-369 debido a la degeneración del código genético.

Se ha reconocido que las variantes de las moléculas de ADN que se proporcionan en la presente memoria descriptiva se pueden fabricar de varias formas diferentes. Por ejemplo, se pueden fabricar como ADN completamente sintéticos. Los procedimientos de sintetizar de forma eficiente oligonucleótidos en el intervalo de 20 a aproximadamente 150 nucleótidos están ampliamente disponibles. Véase Ausubel y col., sección 2.11, suplemento 21 (1993). Los oligonucleótidos solapantes se pueden sintetizar y ensamblar de un modo comunicado por primera vez por Khorana y col., J. Mol. Biol. 72:209-217 (1971); véase también Ausubel y col., *ant.*, Sección 8.2. Preferentemente, los ADN sintéticos se diseñan con sitios de restricción convenientes sometidos a ingeniería en los extremos 5' y 3' del gen para facilitar la clonación en un vector adecuado.

Como se ha indicado, un procedimiento de generar variantes es comenzar con uno de los ADN divulgados en la presente memoria descriptiva y, después, realizar mutagénesis dirigida por sitio. Véase Ausubel y col., *ant.*, sección 8, suplemento 37 (1997). En un procedimiento típico, un ADN diana se clona en un vehículo bacteriófago de ADN monocatenario. El ADN monocatenario se aísla e hibrida con un oligonucleótido que contiene la(s) alteraciones nucleotídicas deseadas. Se sintetiza la hebra complementaria y el

fago de doble cadena se introduce en un huésped. Alguna de la progenie resultante contendrá el mutante deseado, que se puede confirmar usando secuenciación de ADN. Además, están disponibles varios procedimientos que incrementan la probabilidad de que el fago progenia sea el mutante deseado.

- 5 Estos procedimientos son bien conocidos para los expertos en el campo y hay comercialmente disponibles kit para generar dichos mutantes.

Constructos y expresión de ADN recombinante

La presente invención además proporciona constructos de ADN
10 recombinante que comprenden una o más de las secuencias nucleotídicas de la presente invención. Los constructos recombinantes de la presente invención se usan en relación con un vector, tal como un plásmido, fagemido, fago o vector vírico, en el que se inserta una molécula de ADN que codifica un anticuerpo del ADN de la invención.

- 15 El gen codificado puede producirse mediante técnicas descritas en Sambrook y *col.*, 1989, y Ausubel y *col.*, 1989. Como alternativa, las secuencias de ADN pueden sintetizarse químicamente usando, por ejemplo, sintetizadores. Véase, por ejemplo, las técnicas descritas en OLIGONUCLEOTIDE SYNTHESIS (1984, Gait, ed., IRL Press, Oxford), que se
20 incorpora por referencia en la presente memoria descriptiva en su totalidad. Los constructos recombinantes de la invención están compuestos con vectores de expresión que son capaces de expresar el ARN y/o productos proteicos del(los) ADN codificado(s). El vector puede además comprender secuencias reguladoras, incluido un promotor ligado operablemente al marco de lectura
25 abierto (ORF). El vector puede además comprender una secuencia marcador

seleccionable. Es posible que también se requieran señales específicas de iniciación y secretoras bacterianas para una traducción eficiente de las secuencias de codificación génica diana insertadas.

La presente invención proporciona además células huésped que
5 contienen al menos uno de los ADN de la presente invención. La célula huésped puede ser prácticamente cualquier célula para la que estén disponibles vectores de expresión. Por ejemplo, puede ser una célula huésped eucariota superior, tal como una célula de mamífero, una célula huésped eucariota inferior, tal como una célula de levadura, y puede ser una célula
10 procariota, tal como una célula bacteriana. La introducción del constructo recombinante en la célula huésped puede efectuarse mediante transfección de fosfato de calcio, DEAE, transfección mediada por dextrano, electroporación o infección con fagos.

15 **Expresión bacteriana**

Se construyen vectores de expresión útiles para uso bacteriano mediante la inserción de una secuencia de ADN estructural que codifica una proteína deseada junto con señales adecuadas de iniciación y terminación de la traducción en fase de lectura operable con un promotor funcional. El vector
20 comprenderá uno o más marcadores fenotípicos seleccionables y un origen de replicación para garantizar el mantenimiento del vector y, si se desea, para proporcionar la amplificación dentro del huésped. Entre los huéspedes procariotas adecuados se incluyen *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium* y varias especies de los géneros *Pseudomonas*, *Streptomyces*, y
25 *Staphylococcus*.

Los vectores bacterianos pueden ser por ejemplo, vectores basados en bacteriófagos, plásmidos o fagemidos. Estos vectores pueden contener un marcador seleccionable y un origen de replicación bacteriano derivado de plásmidos comercialmente disponibles que normalmente contienen elementos del bien conocidos vector de clonación pBR322 (ATCC 37017). Tras la transformación de una cepa huésped adecuada y el crecimiento de la cepa huésped hasta una densidad celular adecuada, el promotor seleccionados de desreprime/induce mediante medios adecuados (p. ej., cambio de temperatura o inducción química) y las células se cultiva durante un periodo adicional.

Normalmente las células se recogen mediante centrifugación, se rompen por medios físicos o químicos y el extracto bruto resultante se conserva para su posterior purificación.

En los sistemas bacterianos, de forma ventajosa se pueden seleccionar numerosos vectores de expresión en función del uso previsto para la proteína que se exprese. Por ejemplo, cuando se ha de producir una gran cantidad de dicha proteína, para la generación de anticuerpos o para la detección selectiva en bibliotecas peptídicas, pueden ser deseables, por ejemplo, vectores que dirijan la expresión de niveles elevados de productos proteicos de fusión que se purifiquen fácilmente.

20

Procedimientos terapéuticos

Los procedimientos terapéuticos implican administrar a un sujeto que necesite tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo contemplado por la invención. En el presente documento, una cantidad

"terapéuticamente eficaz" se define como la cantidad de un anticuerpo que es

suficiente cantidad para eliminar las células positivas a mesotelina en un área tratada de un sujeto, bien en forma de monodosis o de acuerdo con un régimen de múltiples dosis, solo o en combinación con otros agentes, lo que produce el alivio de una afección adversa, y que, además, dicha cantidad es

5 toxicológicamente tolerable. El sujeto puede ser un animal humano o no humano (*p. ej.*, conejo, rata, ratón, mono u otro primate de orden menor).

Un anticuerpo de la invención podría administrarse de forma conjunta con medicamentos conocidos y, en algunos casos, el anticuerpo podría estar modificado. Por ejemplo, un anticuerpo podría estar conjugado con una

10 inmunotoxina o radioisótopo para potencialmente aumentar adicionalmente la eficacia.

Los anticuerpos de la invención se pueden usar como herramienta terapéutica o diagnóstica en diversas situaciones en las que de forma indeseada se expresa o se encuentra mesotelina. Los trastornos y afecciones

15 particularmente adecuados para tratamiento con un anticuerpo de las invenciones son cáncer pancreático, cáncer de ovarios, mesotelioma y cáncer de pulmón.

Para tratar cualquiera de los trastornos anteriores, las composiciones farmacéuticas para usar de acuerdo con la presente invención se pueden

20 formular de un modo convencional usando uno o más soportes o excipientes fisiológicamente aceptables. Un anticuerpo de la invención se puede administrar por cualquier medio adecuado, que puede variar en función del tipo de trastorno que se esté tratando. Las posibles vías de administración incluyen las vías parenteral (*p. ej.*, intramuscular, intravenosa, intraarterial,

25 intraperitoneal, o subcutánea), intrapulmonar e intranasal, y, si se desea para

Tratamiento inmunosupresor local, administración intralesional. Además, un anticuerpo de la invención podría administrarse mediante infusión en pulsos con, *por ejemplo*, dosis decrecientes del anticuerpo. Preferentemente, la dosis se administra mediante inyecciones, más preferentemente inyecciones intravenosas o subcutáneas, dependiendo en parte de si la administración es breve o crónica. La cantidad que se va a administrar dependerá de diversos factores, tales como los síntomas clínicos, el peso del individuo, si se administran otros fármacos o no. El experto en la técnica reconocerá que la vía de administración variará dependiendo del trastorno o afección que se vaya a tratar.

La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del nuevo polipéptido, de acuerdo con esta invención, dependerá en gran medida de las características concretas del paciente, la vía de administración y la naturaleza del trastorno que se esté tratando. Guías generales se pueden encontrar en, por ejemplo, las publicaciones de la Conferencia Internacional sobre Armonización y en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, capítulos 27 y 28, pág. 484-528 (18th ed., Alfonso R. Gennaro, Ed., Easton, Pa.: Mack Pub. Co., 1990). Más específicamente, la determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz dependerá de factores tales como toxicidad y eficacia del medicamento. La toxicidad se puede determinar usando procedimientos bien conocidos en la técnica y encontrados en las referencias anteriores. La eficacia se puede determinar utilizando las mismas guías junto con los procedimientos descritos más adelante en los ejemplos.

Procedimientos diagnósticos

Los anticuerpos frente a la mesotelina se pueden usar para detectar la presencia de tumores que expresan mesotelina. La presencia de células que contienen mesotelina dentro de varias muestras biológicas, incluidas suero, próstata y otras muestras de biopsia tisular, puede detectarse con anticuerpos frente a mesotelinal. Además, los anticuerpos frente a mesotelina se pueden usar en varias metodologías de imagen, tales como inmunoescintigrafía con un anticuerpo conjugado con ^{99m}Tc (u otro isótopo). Por ejemplo, un protocolo de imagen similar al recientemente descrito usando anticuerpos anti-PSMA conjugados con ^{111}In se puede usar para detectar carcinomas pancreáticos u ováricos (Sodee y col., Clin. Nuc. Med. 21: 759-766, 1997). Otro procedimiento de detección que se puede usar es la tomografía de emisión de positrones (véase Herzog y col., J. Nucl. Med. 34:2222-2226, 1993).

15 Composiciones y administración farmacéuticas

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que pueden comprender anticuerpos frente a mesotelina, solos o en combinación con al menos otro agente, tal como un compuesto estabilizante, que puede administrarse en cualquier soporte farmacéutico estéril biocompatible, incluidos, entre otros, solución salina, solución salina tamponada, dextrosa y agua. Cualquiera de estas moléculas se puede administrar a un paciente en monoterapia o en combinación con otros agentes, fármacos u hormonas, en composiciones farmacéuticas en las que se mezcla con excipiente(s) o soportes farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización de la presente invención, el soporte farmacéuticamente aceptable

es farmacéuticamente inerte.

La presente invención también se refiere a la administración de composiciones farmacéuticas. Dicha administración se consigue por vía oral o parenteral. Entre los procedimientos de administración parenteral se incluye la
5 administración tópica, intraarterial (directamente en el tumor), intramuscular, subcutánea, intramedular, intratecal, intraventricular, intravenosa, intraperitoneal o intranasal. Además de los ingredientes activos, estas composiciones farmacéuticas pueden contener vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y sustancias auxiliares que facilitan el
10 procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Otros detalles sobre las técnicas de formulación y administración se pueden encontrar en la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Ed. Maack Publishing Co, Easton, Pa.).

Composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden
15 formular usando soportes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica con posologías adecuadas para la administración oral. Dichos soportes permite formular las composiciones farmacéuticas en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones y similares, para ingestión por el paciente.

20 Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener mediante combinación de compuestos activos con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, tras añadir las sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener núcleos de comprimidos o grageas. Excipientes adecuados son cargas
25 de hidratos de carbono o de proteínas, tales como azúcares, incluidos lactosa,

sacarosa, manitol o sorbitol; almidón de maíz, trigo, arroz, patata u otras plantas; celulosa tal como metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica; y gomas, incluidas arábica y de tragacanto; y proteínas tales como gelatina y colágeno. Si se desea, se pueden añadir
5 agentes disgregantes o solubilizantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido algínico o una sal de los mismos, tal como alginato de sodio.

Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados, tales como soluciones de azúcar concentrado, que también pueden contener
10 goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para la identificación de productos o para caracterizar la cantidad de compuesto activo, es decir dosificación.

15 Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de fácil deglución fabricadas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas fabricadas de gelatina y un revestimiento tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de fácil deglución pueden contener ingredientes activos mezclados con una carga o aglutinantes tales como lactosa o almidones,
20 lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquido con o sin estabilizantes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral
25 incluyen soluciones acuosas de compuestos activos. Para inyección, las

composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hank, solución de Ringer o solución salina tamponada fisiológicamente. Las suspensiones acuosas para inyección
5 pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Adicionalmente se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones oleosas para inyección adecuadas. Disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, tales como aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de
10 ácido graso, tal como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Para la administración tópica o nasal, en la formulación se usan
15 penetrantes adecuados para atravesar la barrera concreta. Por lo general, dichos penetrantes son conocidos en la técnica.

Kits

La invención además se refiere a paquetes y kit farmacéuticos que
20 comprenden uno o más contenedores cargados con uno o más de los ingredientes de las composiciones de la invención mencionadas en lo que antecede. Asociados con dichos contenedores puede ser recomendada en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o productos biológicos, lo que refleja la
25 aprobación de la agencia de la fabricación, uso o venta del producto para

administración en seres humanos.

En otra forma de realización, los kits pueden contener secuencias de ADN que codifican los anticuerpos de la invención. Preferentemente, las secuencias de ADN que codifican estos anticuerpos se proporcionan en un
5 plásmido adecuado para la transfección y expresión en una célula huésped. El plásmido puede contener un promotor (a menudo un promotor inducible) para regular la expresión del ADN en la célula huésped. El plásmido puede también contener sitios de restricción adecuados para facilitar la inserción de otras secuencias de ADN en el plásmido para producir diversos anticuerpos. Los
10 plásmidos pueden también contener otros numerosos elementos para facilitar la clonación y la expresión de las proteínas codificadas. Dichos elementos son bien conocidos para el experto en la técnica e incluyen, por ejemplo, marcadores seleccionables, codones de iniciación, codones de terminación y similares.

15

Fabricación y almacenamiento.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse de un modo conocido en la técnica, por ejemplo por medio de procedimientos convencionales mezclado, disolución, granulación, formación
20 de grageas, trituración, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

La composición farmacéutica puede proporcionarse en forma de una sal y se puede formar con ácidos, incluidos, entre otros, ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico etc. Las sales tienden a ser más
25 solubles en disolventes acuosos u otros protónicos que son las

correspondientes formas de base libre. En otros casos, la preparación preferida puede ser un polvo liofilizado en histidina 1 mM-50 mM, sacarosa 0,1 %-2 %, manitol 2 %-7 % a un intervalo de pH de 4,5 a 5,5 que se combina con tampón antes de usar.

- 5 Después de que se han preparado las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en un soporte pueden introducirse en un contenedor adecuado y etiquetarse para el tratamiento de una afección para la que están indicadas. Para la administración de anticuerpos frente a mesotelina, dicho etiquetado incluiría cantidad, frecuencia y procedimiento de
10 administración.

Dosis terapéuticamente eficaz

- Composiciones farmacéuticas adecuadas para usar en la presente invención incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están
15 contenidos en una cantidad eficaz para alcanzar el propósito previsto, es decir el tratamiento de un estado de enfermedad concreto que se caracteriza por la expresión de mesotelina. La determinación de una dosis eficaz entra bien en de la capacidad de los expertos en la técnica.

- Para cualquier compuesto, la dosis terapéuticamente eficaz se puede
20 estimar inicialmente bien en ensayos de cultivo celular, por ejemplo células neoplásicas, o en modelos animales, normalmente ratones, conejos, perros o cerdos. El modelo animal también se usa para alcanzar un intervalo de concentración deseado y vía de administración. Tal información se puede usar después para determinar dosis útiles y vías de administración en seres
25 humanos.

Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad de proteína o sus anticuerpos, antagonistas o inhibidores que mejoran los síntomas o la afección. La eficacia terapéutica y la toxicidad de dichos compuestos se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en

5 cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo la DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población) y la DL_{50} (la dosis letal para el 50 % de la población). La proporción de la dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse en forma del cociente DE_{50}/DE_{50} . Se prefieren las composiciones farmacéuticas que exhiben

10 índices terapéuticos grandes. Los datos obtenidos de los ensayos de cultivos celulares y estudios animales se usan en la formulación de un intervalo de dosificación para uso humano. La dosificación de dichos compuestos reside, preferentemente, dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación varía dentro de

15 este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

El médico individual escoge la dosificación exacta según el paciente que va a tratar. La dosificación y la administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes del resto activo o para mantener el efecto deseado. Entre

20 los factores adicionales que se pueden tener en cuenta se incluyen la gravedad de la enfermedad, por ejemplo el tamaño y la localización del tamaño; la edad, el peso y el sexo del paciente, la dieta, la hora y la frecuencia de administración, la(s) combinaciones de fármacos, las sensibilidades de la reacción y la tolerancia/respuesta al tratamiento. Las composiciones

25 farmacéuticas de acción prolongada podrían administrar cada 3 a 4 días, cada

semana o una vez cada dos semanas dependiendo de la semivida y el índice de aclaramiento de la formulación concreta.

Las cantidades de dosificación normales varían de 0,1 a 100.000 microgramos, hasta una dosis total de aproximadamente 1 g, en función de la vía de administración. En la literatura se proporcionan guías en cuanto a dosificaciones y procedimientos de liberación. Véase la patente de EE.UU. nº 4.657.760; 5.206.344; o 5.225.212. Los expertos en la técnica emplearán diferentes formulaciones para polinucleótidos que para proteínas o sus inhibidores. De forma similar, la liberación de polinucleótidos o polipéptidos será específica de células, afecciones, localización etc. concretas. Actividades específicas preferidas para un anticuerpo radiomarcado pueden variar de 0,1 a 10 mCi/mg de proteína (Riva y col., Clin. Cancer Res. 5:3275s-3280s, 1999; Wong y col., Clin. Cancer Res. 6:3855-3863, 2000; Wagner y col., J. Nuclear Med. 43:267-272, 2002).

La presente invención se describe adicionalmente mediante los ejemplos siguientes. Los ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la invención por referencia a formas de realización específicas. Estos ejemplos, aunque ilustra ciertos aspectos específicos de la invención, no retratar las limitaciones o circunscribir el alcance de de la invención divulgada.

Todos los ejemplos se llevaron a cabo usando técnicas estándar, que son bien conocidas y de rutina para el experto en la técnica, a menos que se describa con detalle de otro modo. Las técnicas de biología molecular habituales de los ejemplos siguientes se pueden llevar a cabo tal como se describe en los manuales estándar de laboratorio, tales como Sambrook y col., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Ed.; Cold Spring Harbor

Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: Generación de anticuerpos a partir de bibliotecas HuCAL

- 5 Para la generación de anticuerpos terapéuticos contra mesotelina se realizaron selecciones con la biblioteca de despliegue en fagos MorphoSys HuCAL GOLD. HuCAL GOLD® es una biblioteca de Fab basada en el concepto HuCAL® (Knappik, A., y col., J. Mol. Biol. (2000) 296(1): 57; Krebs, B., y col., J. Immunol. Methods. (2001) 254(1-2): 67) en el que están diversificadas las
- 10 seis CDR y que emplea la tecnología CysDisplay™ para vincular fragmentos Fab con la superficie del fago (Löhning, 2001; documento WO 01/05950).

A. Rescate en fagemido, amplificación en fago y purificación

- La biblioteca de fagemidos HuCAL GOLD® se amplificó en 2 x medio TY
- 15 que contiene 34 µg/ml de cloranfenicol y 1 % de glucosa (2 x TY-CG). Después de la infección con fagos colaboradores (VCSM13) a una DO600 de 0,5 (30 minutos a 37 °C sin agitación; 30 minutos a 37 °C con agitación a 250 rpm), las células se centrifugaron (4120 g; 5 minutos-, 4 °C), se resuspendieron en 2 x TY / 34 µg/ml de cloranfenicol/50 µg/ml de kanamicina y se cultivaron durante
- 20 la noche a 22 °C. Los fagos precipitaron con PEG en el sobrenadante, se resuspendieron en PBS/20 % de glicerol y se almacenaron a -80 °C. La amplificación de los fagos entre dos ciclos de inmunofijación se realizó del siguiente modo: las células TG1 de fase semilog se infectaron con los fagos eluidos y se sembraron en placas de agar LB suplementado con 1 % de
- 25 glucosa y 34 µg/ml de cloranfenicol (LB-CG). Después de incubar durante la

noche a 30 °C, se rasparon las colonias, se ajustó a una DO600 de 0,5 y se añadieron fagos colaboradores tal como se ha descrito en lo que antecede.

B. Inmunofijación con HuCAL GOLD®

5 Para las selecciones HuCAL GOLD® los anticuerpos-fagos se dividieron en tres grupos correspondientes a diferentes genes maestros de VH (grupo 1: VH1/5λκ, grupo 2: VH3 λκ, grupo 3: VH2/4/6 λκ). Estos grupos se pre-absorbieron individualmente en células CHO-K1 negativas para mesotelina para la eliminación de los fagos con anticuerpos irrelevantes y después se
10 sometieron a 3 ciclos alternantes de inmunofijación con células enteras en CHO-A9 que expresan mesotelina y células NCI-H226, seguido por elución por pH. Por último, los restantes fagos con anticuerpos se usaron para infectar las células TG1 de *E. coli*. Tras la centrifugación, el sedimento bacteriano se resuspendió en medio 2 x TY, se sembró en placas de agar y se incubó
15 durante la noche a 30 °C. Los clones seleccionados se rasparon de las placas y los fagos se rescataron y amplificaron. El segundo y el tercer ciclo de selecciones se realizaron como el inicial.

 Los insertos que codifican Fab de los fagos HuCAL GOLD® seleccionados se subclonaron en el vector de expresión pMORF®x9 Fab FS
20 (Rauchenberger, R., y col., J. Biol. Chem. (2003) 278(40): 38194) para facilitar la expresión rápida de Fab soluble. El ADN de los clones seleccionados se digirió con XbaI y EcoRI, cortando de este modo el inserto que codifica Fab (ompA-VLCL y phoA-Fd) y se clonó en el vector cortado con XbaI/EcoRI pMORF®x9_Fab_FS. Las Fab expresadas en este vector portan dos marcas en
25 el extremo C (FLAG™ y Strep-tag® II) para detección y purificación.

C. Maduración de la afinidad. Maduración de la afinidad de Fab seleccionadas mediante intercambio escalonado de casetes de CDR

Para incrementar la afinidad y la actividad biológica de seleccionados
5 fragmentos de anticuerpos (MF-L, MF-A, MF-J, MF-T y MF-226), las regiones
L-CDR3 y H-CDR2 se optimizaron en paralelo mediante mutagénesis con
casete usando mutagénesis dirigida por trinucleótido Vimekäs y col., Nucleic
Acids Res. 22(25): 5600-7), mientras se mantenían constantes las regiones
estructurales (documento WO2006122797). Para la selección de fragmentos
10 Fab de alta afinidad expresados en los fagos se realizaron inmunofijaciones
bien con mesotelina recombinante biotinilada purificada (mesotelina humana o
murina) o directamente en líneas celulares que expresan mesotelina (NCI-
H226 u OVCAR-3). Combinaciones de estas diferentes estrategias de
inmunofijación también se aplicaron en los tres ciclos de inmunofijación que se
15 realizaron.

EJEMPLO 2: Agrupación de epítomos

Se realizaron experimentos de agrupación de epítomos usando Biacore
mediante monitorización de la unión simultánea de pares de anticuerpos anti-
20 mesotelina con mesotelina inmovilizada. En pocas palabras, el primer
anticuerpo se inmovilizó covalentemente en el chip sensor a través de
acoplamiento con amina primaria usando -hidroxisuccinamida (NHC) y N-etil-
N'-dimetilaminopropil carbodiimida (EDC). A continuación, los sitios de unión
sobre la superficie no ocupados se bloquearon con etanolamida. La mesotelina
25 soluble se capturó sobre la superficie a través del anticuerpo inmovilizado, por

tanto, el epítipo del anticuerpo de captura queda bloqueado para todas las moléculas de mesotelina unidas. Inmediatamente se pasó un segundo anticuerpo sobre la superficie para su unión con la mesotelina inmovilizada. Dos anticuerpos que reconocen el mismo epítipo, o epítopos solapantes, no se pueden unir a la mesotelina, mientras que los anticuerpos con distintos epítopos sí se pueden unir. La superficie del anticuerpo se regeneró con glicina, pH 2,8, para eliminar las proteínas unidas y, después, se repitió el proceso con otros anticuerpos. Se analizaron todas las combinaciones de siete anticuerpos. En la figura 1A se muestran los resultados representativos usando MF-T y otros varios anticuerpos. El uso de MF-T como segundo anticuerpo sirvió como control positivo y el anti-FLAG sirvió como control negativo. La figura 1B representa un resumen de los resultados de unión pareada para siete anticuerpos anti-mesotelina en un diagrama de Venn, el en que los círculos representan epítopos individuales. Los círculos superpuestos representan epítopos solapantes. MF428 compitió por la unión con los demás anticuerpos analizados. MF-J y MF-T se unen a distintos epítopos en comparación de uno con otro y con MF-A, MF-226 y MF-L, que parecen competir por la misma región epitópica. El anticuerpo K1 de ratón disponible comercialmente se une a una región epitópica distinta de la reconocida por MF-J y MF-T, pero parece compartir una región epitópica similar con MF-A, MF-L y MF-226.

EJEMPLO 3: Reactividad cruzada con la mesotelina murina

En la tabla 5 se muestran los resultados de estudios con Biacore y ELISA que muestran la reactividad cruzada de los anticuerpos de la invención con la mesotelina murina. Las constantes cinéticas k_{on} y k_{off} se determinaron

con diluciones seriadas del respectivo fragmento Fab purificado que se une a la mesotelina murina o humana inmovilizada covalentemente usando el instrumento Biacore 3000 (Biacore, Uppsala, Suecia). La inmovilización antigénica covalente se alcanzó mediante un procedimiento de acoplamiento EDC-NHS estándar. Las mediciones cinéticas se realizaron en PBS, a pH 7,2, a un caudal de 20 µl/min usando una concentración de Fab que varía de 1,5 a 500 nM. El tiempo de inyección para cada concentración fue 1 minuto, seguido por 3 minutos de fase de disociación. Para la regeneración se usaron 5 µl de tampón glicina 10 mM, a pH 1,8. Todos los sensogramas se ajustaron usando el software de evaluación BIA 3.1 (Biacore).

Tabla 5: Afinidades monovalentes del anticuerpo antimesotelina por la mesotelina humana y murina (formatos de Fab)

Anticuerpo (Fab)	Mesotelina humana		Mesotelina murina	
	K _D [M]	K _d [1/s]	K _D [M]	K _d [1/s]
MF-226	6,8 x 10 ⁻⁸	3,8 x 10 ⁻²	1,28 x 10 ⁻⁶	1,4 x 10 ⁻¹
MOR 06626	6,7 x 10 ⁻¹⁰	1,2 x 10 ⁻³	6,7 x 10 ⁻⁹	9,8 x 10 ⁻³
MOR 06638	1,6 x 10 ⁻⁸	6,3 x 10 ⁻³	3,2 x 10 ⁻⁷	4,0 x 10 ⁻²
MF-A	1,9 x 10 ⁻⁸	7,9 x 10 ⁻²	6,7 x 10 ⁻⁷	2,7 x 10 ⁻¹
MOR 06657	9,5 x 10 ⁻¹⁰	5,5 x 10 ⁻³	3,6 x 10 ⁻⁷	1,6 x 10 ⁻¹

EJEMPLO 4: Unión invariante a la mesotelina en diferentes líneas celulares cancerosas

La figura 2 representa inmunotransferencias de líneas celulares que expresan mesotelina generadas con el anticuerpo antimesotelina MF-J (A) y MOR 06635 (B). En pocas palabras, se generaron extractos celulares mediante

un protocolo de lisis estándar sometiendo a las células a ultrasonidos durante 3 minutos en presencia de ADNasa y ARNasa. Las proteínas celulares se separaron mediante SDS-PAGE en condiciones desnaturizantes y reductoras, se transfirieron a membranas de nitrocelulosa y se incubaron con el anticuerpo principal adecuado (MF-J-IgG o MOR 06635-Fab). Para la detección se usó el anticuerpo secundario acoplado a peroxidasa anti-IgG humana, que se realizó con sustrato ECL. Aunque sólo apareció una banda cuando los extractos de células OVCAR-3 se transfirieron con anticuerpos de mesotelina, se observaron múltiples bandas en células CHO-A9 y NCI-H226. Esto indica la presencia de diferentes isoformas de mesotelina en líneas celulares OVCAR-3, CHO-A9 y NCI-H226. Dado que OVCAR-3 y CHO-A9 expresan la misma variante transcrita completamente cortada y empalmada (Muminova, Z.E., y col., BMC Cancer (2004) 4: 19) y la SEC ID 371, las bandas múltiples deben estar producidas por modificaciones traduccionales o postraduccionales, lo que podrían consistir en, entre otras cosas, por ejemplo, diferencias en los patrones de glicosilación.

En la tabla 6 se muestra que los valores CE_{50} obtenidos mediante titulación FACS de anticuerpos representativos con maduración de afinidad de la invención en células NCI-H226 y OVCAR-3 no varían significativamente para una subpoblación de IgG (es decir, MOR07265, -6631, -6669, -7111, -6640, -6642) mientras que otras IgG muestran un valor de CE_{50} más de ocho veces mayor en las células OVCAR-3 que en las células NCI-H226 (es decir, MOR06626, -6638, -6657, -6643). Es más notable el hecho de que las IgG MOR07265, -6631, -6635, -6669, -7111, -6640, -6642 son derivados con afinidad madurada de la IgG parental MF-J, lo que indica que estas IgG se

unen a un epítopo relacionado que está invariablemente presente en células OVCAR-3 además de en células NCI-H226. Por tanto, estos datos demuestran la calidad de la unión invariante proporcionada en la presente invención.

La titulación GACS se realizó en una placa de microtitulación de 96 pocillos, en la que diluciones seriadas del anticuerpo principal en un volumen de 80 µl de tampón de FACS (3 % de FCS, 0,02 % de NaN₃ en PBS) se mezclaron con 20 µl de una suspensión celular compuesta por 10⁶ células/ml que se habían desprendido con acutasa o tripsina/EDTA y se resuspendieron en tampón FACS. La incubación se realizó a 4 °C durante 1 hora con agitación.

Las células se lavaron dos veces con tampón FACS y se resuspendieron en 100 µl/pocillo de solución conjugada con PE anti-humana en tampón FACS. La incubación y el lavado se realizaron como antes. El análisis de los anticuerpos unidos a las células se efectuó usando el dispositivo FACS Array. Los valores de CE₅₀ se determinaron a partir de las medianas de fluorescencia de duplicados usando el software Prims 4.0 (GraphPad) aplicando un ajuste de regresión no lineal.

Tabla 6: Titulación FACS de anticuerpos IgG en células NCI-H226 y OVCAR-3

Anticuerpo (IgG)	CE ₅₀ (nM)		Incrementos de las diferencias CE ₅₀ en OVCAR-3 vs NCI-226
	NCI-H226	OVCAR-3	
MOR06626	0,44	9,68	22,0
MOR06638	0,19	4,19	22,1
MOR07265	1,11	1,06	1,0
MOR06631	2,02	0,96	0,5
MOR06669	0,41	1,40	3,4

Anticuerpo (IgG)	CE ₅₀ (nM)		Incrementos de las diferencias CE ₅₀ en OVCAR-3 vs NCI-226
MOR07111	0,80	1,35	1,7
MOR06640	0,63	0,53	0,8
MOR06642	0,58	0,54	0,9
MOR06657	0,14	0,53	14
MOR06643	0,23	1,86	8,1

EJEMPLO 5: Unión a mesotelina en presencia del antígeno canceroso 125 (CA125)

La figura 3 muestra que el antígeno canceroso 125 (CA125) se une a mesotelina, que, a su vez, está unido a una subpoblación de anticuerpos de mesotelina, incluidos MOR6640 y MF-T, mientras que otros anticuerpos, tales como MF-226, compiten con CA125 por la unión a mesotelina. Los datos mostrados son unidades ligeras relativas (ULR) detectadas mediante SECTOR Light Imager (Meso Scale Discovery). Las placas se revistieron con el anticuerpo frente a mesotelina representado a 15 µg/ml y se lavaron y bloquearon tras cada incubación posterior. La mesotelina se añadió a las concentraciones indicadas y se redujeron de 10 µg/ml a 0,08 µg/ml. Después, las placas se incubaron con CA125 (Lee Biosolutions, nº de cat. 150-11, 50.000 U/ml diluido a 1:300). La detección se realizó con un anticuerpo de ratón anti-CA125 y un anticuerpo Fab anti-ratón marcado con cola MSD Sulfo tag (Meso Scale Discovery). Un anticuerpo control humano inespecífico se revistió como control. Los demás controles incluyeron el grupo de ensayo completo con mesotelina a las concentraciones más elevadas analizadas (10 µg/ml) y la omisión de CA125 o el anticuerpo anti-CA125 de ratón o el grupo de

ensayo completo sin mesotelina. Este ejemplo muestra que los anticuerpos, fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno, o variantes de los mismos, que invariablemente se unen a mesotelina se pueden identificar mediante pruebas in vitro.

5 EJEMPLO 6: Internalización

La internalización relativa de los anticuerpos antimesotelina en las células CHO-A9 se muestra en la figura 4. en pocas palabras, las células CHO-A9 que expresan la proteína mesotelina se marcaron con anticuerpos antimesotelina-¹²⁵I durante 2 horas a 0 °C para unir el anticuerpo marcado con la mesotelina de la superficie celular. Las temperaturas bajas inhibieron la internalización. Los anticuerpos no unidos se eliminaron mediante lavado usando tampón frío y alícuotas individuales de las células marcadas se introdujeron en un baño de agua a 37 °C para iniciar la internalización. Se efectuó un curso de tiempo en el que las muestras por triplicado se recogieron a: 0, 15, 30, 45, 60, 75 y 90 minutos. En cada punto de tiempo, las muestras se centrifugaron para sedimentar las células y se recogió el sobrenadante, que contenía el anticuerpo que se había dissociado de las células. Después, el sedimento celular se lavó brevemente con ácido (PBS + 1 % de glucosa a pH 1,0) con el fin de eliminar los anticuerpos marcados unidos a la superficie celular y, después, se sedimentó mediante centrifugación. Se recogió el sobrenadante que contenía el anticuerpo eluido de la superficie celular. La fracción sedimentada, que contenía el anticuerpo internalizado, se recogió por separado. Tras la finalización del curso de tiempo, la radioactividad en cada una de las fracciones de todos los puntos de tiempo se determinó usando un contador gamma. El porcentaje de los recuentos totales presentes en las

fracciones representa el porcentaje del anticuerpo que se disoció, unió a la superficie de la célula o se internalizó en cada punto de tiempo. En los experimentos en los que se añadió un segundo anticuerpo (Fc de IgG de cabra anti-humana o Fc de IgG de cabra anti-ratón, respectivamente) junto con el anticuerpo principal marcado para reticular y, de este modo, estabilizar el anticuerpo unido a la superficie celular, se observaron tasas de disociación del anticuerpo mucho menores en comparación con las células tratadas únicamente con el anticuerpo principal. De forma correspondiente, también se alcanzaron niveles de internalización superiores para todos los anticuerpos analizados con el segundo anticuerpo. En ausencia de un segundo anticuerpo, las constantes de disociación relativamente rápidas de los anticuerpos, como las que se observan en los estudios de Biacore, redujeron el tiempo de residencia de los anticuerpos sobre la superficie celular de modo que la internalización se redujo significativamente. Por tanto, se escogieron cuatro anticuerpos candidatos para maduración de la afinidad con el fin de obtener anticuerpos progenitores con menores tasas de disociación.

5

10

15

20

Anticuerpo	HCDR1		HCDR2		HCDR3		LCDR1		LCDR2		LCDR3		VH Proteína		VH Nucleótido		VL Proteína		VL Nucleótido	
	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID
MF-J	1	31	67	67	67	67	99	99	129	129	160	160	198	241	284	327				
MOR 07285	1	32	67	67	67	67	99	99	129	129	161	161	199	242	285	328				
MOR 06531	1	32	67	67	67	67	99	99	129	129	160	160	200	243	286	329				
MOR 06669	1	33	67	67	67	67	99	99	129	129	160	160	201	244	287	330				
MOR 07111	1	31	67	67	67	67	99	99	129	129	162	162	202	245	288	331				
MOR 06640	1	31	67	67	67	67	99	99	129	129	161	161	203	246	289	332				
MOR 06842	1	31	67	67	67	67	99	99	129	129	163	163	204	247	290	333				
MOR 06643	2	34	68	68	68	68	100	100	130	130	164	164	205	248	291	334				
MF-226	3	35	69	69	69	69	101	101	131	131	165	165	206	249	292	335				
MOR 06626	3	36	69	69	69	69	101	101	131	131	165	165	207	250	293	336				
MOR 06535	1	37	67	67	67	67	99	99	129	129	160	160	208	251	294	337				
MOR 06538	3	35	69	69	69	69	101	101	131	131	166	166	209	252	295	338				

10

15

Anticuerpo	HCDR1		HCDR2		HCDR3		LCDR1		LCDR2		LCDR3		VH Proteína	VL Proteína	VH Nucleótido	VL Nucleótido
	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	ID	SEQ	ID	SEQ	ID	SEQ	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID
MFA	4	38	70		102	132	167		210	253		296		339		
NOR	4	38	70		102	132	168		211	254		297		340		
MF-T	5	39	71		103	133	169		212	255		298		341		
MF-L	2	34	68		100	130	170		213	256		299		342		
MF-1	6	40	72		104	134	171		214	257		300		343		
MF-5	7	41	73		105	135	172		215	258		301		344		
MF-8	8	42	74		106	136	173		216	259		302		345		
MF-24	9	43	75		107	137	174		217	260		303		346		
MF-25	10	44	76		108	138	175		218	261		304		347		
MF-27	1	45	77		109	139	176		219	262		305		348		
MF-73	11	46	78		110	140	177		220	263		306		349		
MF-78	12	47	79		111	141	178		221	264		307		350		
MF-B4	13	48	80		112	142	179		222	265		308		351		
MF-101	14	49	81		113	143	180		223	266		309		352		
MF-230	15	50	82		114	144	181		224	267		310		353		

5

10

15

20

25

Anticuerpo	HCDR1		HCDR2		HCDR3		LCDR1		LCDR2		LCDR3		VH Proteína		VL Proteína		VH Nucleótido		VL Nucleótido	
	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID
MF-A	4	38	70				102	102	132	167	167	167	210	210	253	253	296	296	339	339
MOR 0657	4	38	70				102	102	132	168	168	168	211	211	254	254	297	297	340	340
MF-T	5	39	71				103	103	133	169	169	169	212	212	255	255	298	298	341	341
MF-L	2	34	68				100	100	130	170	170	170	213	213	256	256	299	299	342	342
MF-1	6	40	72				104	104	134	171	171	171	214	214	257	257	300	300	343	343
MF-5	7	41	73				105	105	135	172	172	172	215	215	258	258	301	301	344	344
MF-8	8	42	74				106	106	136	173	173	173	216	216	259	259	302	302	345	345
MF-24	9	43	75				107	107	137	174	174	174	217	217	260	260	303	303	346	346
MF-25	10	44	76				108	108	138	175	175	175	218	218	261	261	304	304	347	347
MF-27	1	45	77				109	109	139	176	176	176	219	219	262	262	305	305	348	348
MF-73	11	46	78				110	110	140	177	177	177	220	220	263	263	306	306	349	349
MF-78	12	47	79				111	111	141	178	178	178	221	221	264	264	307	307	350	350
MF-84	13	48	80				112	112	142	179	179	179	222	222	265	265	308	308	351	351
MF-101	14	49	81				113	113	143	180	180	180	223	223	266	266	309	309	352	352
MF-230	15	50	82				114	114	144	181	181	181	224	224	267	267	310	310	353	353

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un anticuerpo humano o humanizado aislado o fragmento funcional del mismo, que comprende una región de unión al antígeno que es específica de la mesotelina (SEC ID N° 370), exhibiendo dicho anticuerpo o su fragmento funcional una unión invariable a la mesotelina.
- 10 2. Una región de unión a antígeno aislada de un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o un fragmento funcional de la misma.
3. Una región de unión a antígeno aislada de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende una región CDR tal como se representa en la tabla 7.
- 15 4. Una región de unión a antígeno aislada de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada o de la cadena ligera seleccionada del grupo constituido por
 - 20 (i) las SEC ID N° representadas en la tabla 7; y
 - (ii) una secuencia que tiene al menos un 60 por ciento de identidad de secuencia en las regiones CDR con las regiones CDR representadas en las SEC ID N° representadas en la tabla 7.

5. Un anticuerpo asilado de acuerdo con la reivindicación 1, que es una IgG.
- 5 6. Una región de unión a antígeno aislada de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende una o más de las secuencias tal como se representan en la tabla 7.
7. Un fragmento funcional aislado de acuerdo con la reivindicación 2, que es un fragmento de anticuerpo Fab o scFv.
- 10 8. Una secuencia de ácido nucleico aislada que codifica una región de unión a antígeno de un anticuerpo humano de acuerdo con la reivindicación 1 o un fragmento funcional del mismo.
- 15 9. Una secuencia de ácido nucleico que codifica una región variable de la cadena pesada de un anticuerpo aislado o un fragmento funcional del mismo, que comprende (i) una secuencia seleccionada del grupo constituido por las SEC ID N° tal como se representan en la tabla 7 o (ii) una secuencia de ácido nucleico que hibrida en condiciones de alta rigurosidad con la hebra complementaria de la SEC ID N° tal como se representa en la tabla 7, siendo dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo específico de un epítipo de mesotelina.
- 20 10. Un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 9.
- 25

11. Una célula aislada que comprende un vector de acuerdo con la reivindicación 10.
- 5 12. Una célula aislada de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha célula es una célula bacteriana o de mamífero.
- 10 13. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 y un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 14. Un procedimiento para tratar un trastorno o una afección asociado con la presencia indeseada de mesotelina, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13.
- 15 15. Un anticuerpo humano de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo humano es un anticuerpo humano sintético.

ANTICUERPOS ANTIMESOTELINA Y USOS DE LOS MISMOS

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona regiones de unión a antígeno y anticuerpos recombinantes y fragmentos funcionales que contienen dichas regiones de unión a antígeno que son específicas del polipéptido mesotelina de 40 kDa unido a la membrana, que esta sobreexpresado en varios tumores, tales como tumores pancreáticos y ováricos, mesotelioma y células de cáncer de pulmón. En consecuencia, estos anticuerpos se pueden usar para tratar éstos y otros trastornos y afecciones. Los anticuerpos de la invención también se pueden usar en el campo del diagnóstico, así como para investigaciones adicionales del papel de la mesotelina en la progresión de los trastornos asociados con cáncer. La invención también proporciona secuencias de ácido nucleico que codifican los anticuerpos anteriores, vectores que contienen las mismas, composiciones farmacéuticas y kit con instrucciones de uso.

Figura 1/4

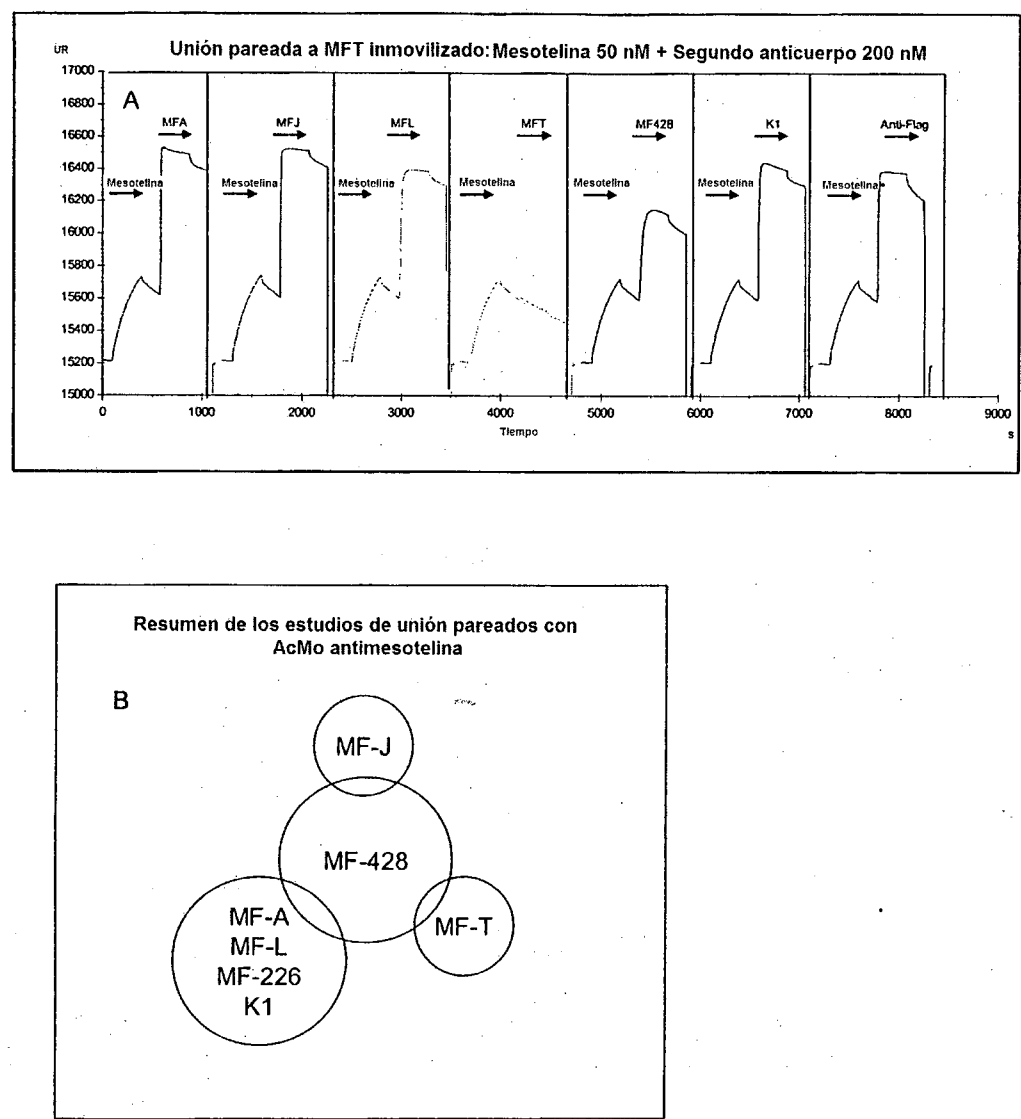


Figura 1

-74-

Figura 2/4

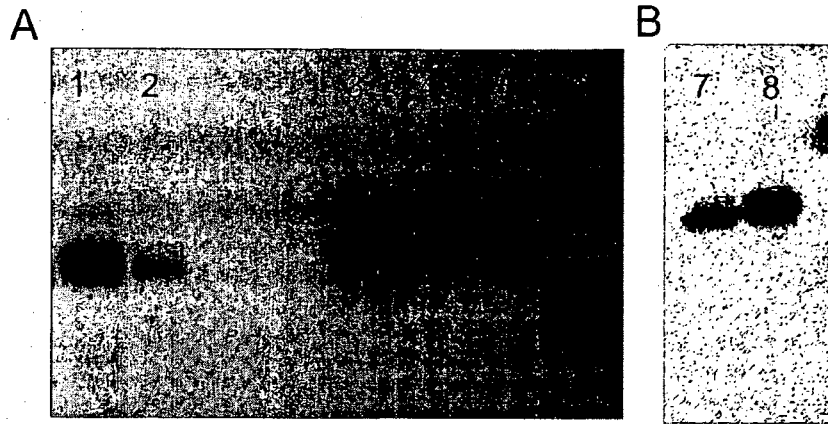


Figura 2

Figura 3/4

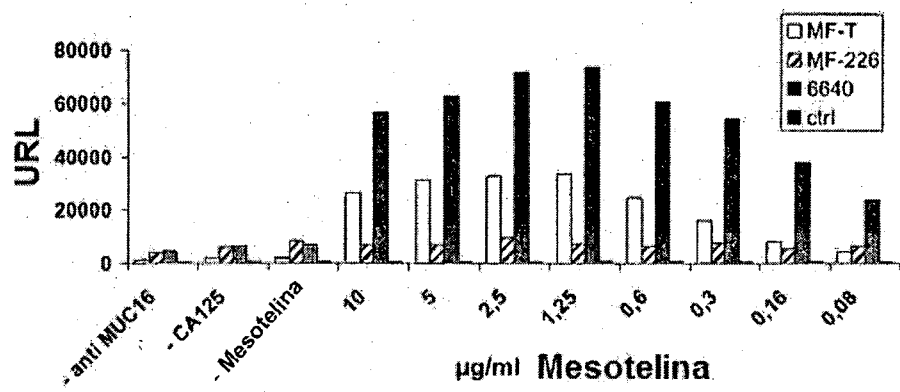


Figura 3

Figura 4/4

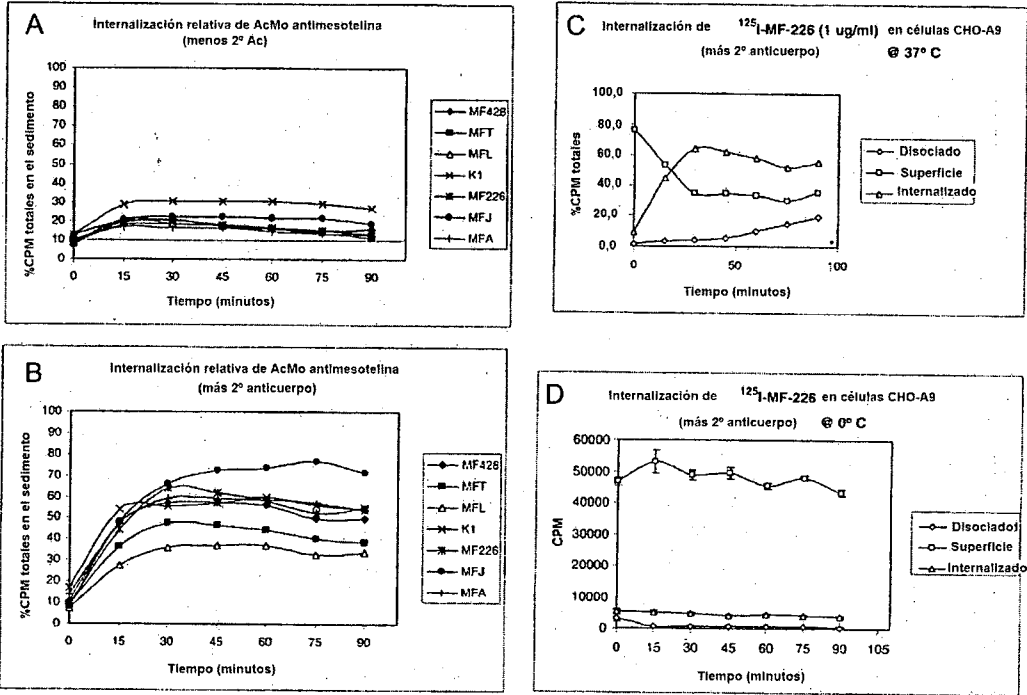


Figura 4

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> Bayer Healthcare
- <120> Anticuerpos antimesotelina y usos de los mismos
- <130> BHC 07 1 093
- <160> 371
- <170> PatentIn version 3.4
- <210> 1
- <211> 10
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 1

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

- <210> 2
- <211> 10
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 2

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ser
1 5 10

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

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Asn Tyr Ile Asn
1 5 10

- <210> 4
- <211> 10
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 4

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

- <210> 5
- <211> 10
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 5

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 Nº de expediente BHC 07 1 093

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
 1 5 10

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

<400> 6

Gly Gly Ser Ile Ser Asn Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 7
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 7

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

<210> 8
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 8

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

<210> 9
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 9

Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Ser Ile Ser
 1 5 10

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

<400> 10

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Ala Leu His
 1 5 10

<210> 11
 <211> 12

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

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

<210> 12
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12

Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Ser Leu His
1 5 10

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

<400> 13

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

<210> 14
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 14

Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr Asp Met His
1 5 10

<210> 15
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 15

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

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16

Gly Tyr Ser Phe Asn Thr Ser Trp Ile

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

1 5

<210> 17
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17

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

<210> 18
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18

Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 19
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

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

<210> 20
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20

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

<210> 21
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 22
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<400> 22

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Ile Ser
1 5 10

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Gly Gly Thr Phe Ser Ser His Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 24

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Thr Ala Ala Trp Ser
1 5 10

<210> 25

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Gly Phe Ser Leu Ser Ser Ser Gly Val Gly Val Ser
1 5 10

<210> 26

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

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

<210> 27

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Tyr Ser
1 5

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<210> 28
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28

Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Thr Ile Ser
1 5 10

<210> 29
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 29

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Ser
1 5

<210> 30
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Ile His
1 5 10

<210> 31
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 31

Trp Met Gly Val Ile Met Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro
1 5 10 15

Ser Phe Gln Gly
20

<210> 32
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 32

Trp Met Gly Phe Ile Trp Pro Val Asp Ser Trp Thr Gln Tyr Ser Pro
1 5 10 15

Ser Phe Gln Gly
20

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

<210> 33
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 33

Trp Met Gly Ile Ile Trp Pro Ile Asp Ser Phe Thr Gln Tyr Ser Pro

1 5 10 15

Ser Phe Gln Gly
 20

<210> 34
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 34

Trp Val Ser Ala Ile Met Tyr Asp Ser Ser Ser Thr Phe Tyr Ala Asp

1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
 20

<210> 35
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 35

Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro His Gly Gly Asp Thr Lys Tyr Ala Gln

1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
 20

<210> 36
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 36

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

1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
 20

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

<210> 37
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 37

Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Thr Lys Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Gln
 1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
 20

<210> 38
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 38

Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Lys Phe Gly Ser Ala Asn Tyr Ala Gln
 1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
 20

<210> 39
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 39

Trp Met Gly Ile Ile Asp Pro Gly Asp Ser Arg Thr Arg Tyr Ser Pro
 1 5 10 15

Ser Phe Gln Gly
 20

<210> 40
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 40

Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 1 5 10 15

Leu Lys Gly

<210> 41

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 41

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

Ser Val Lys Gly

20

<210> 42
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

Trp Val Ser Ala Ile Thr Tyr Trp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Gly

20

<210> 43
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 43

Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Asn Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly

20

<210> 44
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 44

Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Gln Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly

20

<210> 45

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

<211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 45

Trp Met Gly Ile Ile Asp Pro Arg Glu Ser Phe Thr Arg Tyr Ser Pro
 1 5 10 15

Ser Phe Gln Gly
 20

<210> 46
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 46

Trp Leu Gly Arg Ile Gly Tyr Arg Ser Lys Trp Met Asn Asp Tyr Ala
 1 5 10 15

Val Ser Val Lys Ser
 20

<210> 47
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 47

Trp Met Gly Gly Ile Val Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln
 1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
 20

<210> 48
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 48

Trp Val Ser Gly Ile Ser Gly Asn Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp
 1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
 20

<210> 49
 <211> 20
 <212> PRT

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

<213> Homo sapiens

<400> 49

Trp Met Gly Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln
 1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
 20

<210> 50

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Trp Leu Gly Arg Ile Ser Tyr Arg Ser Arg Trp Tyr Asn Asn Tyr Ala
 1 5 10 15

Val Ser Val Lys Ser
 20

<210> 51

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

Trp Met Gly Ile Ile His Pro Gly His Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro
 1 5 10 15

Ser Phe Gln Gly
 20

<210> 52

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr
 1 5 10 15

Ala Val Ser Val Lys Ser
 20

<210> 53

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 Nº de expediente BHC 07 1 093

<400> 53

Trp Leu Gly Arg Ile Gln Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ala Tyr Ala
 1 5 10 15

Val Ser Val Lys Ser
 20

<210> 54

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

Trp Met Gly Phe Ile Tyr Pro Asp Lys Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro
 1 5 10 15

Ser Phe Gln Gly
 20

<210> 55

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 1 5 10 15

Val Ser Val Lys Ser
 20

<210> 56

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

Trp Val Ser Phe Ile Ser Gly Tyr Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp
 1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
 20

<210> 57

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<400> 57

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

Ser Val Lys Gly
20

<210> 58

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Lys Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

<210> 59

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Trp Met Gly Asn Ile Met Pro Ile Phe Gly Val Ala Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

<210> 60

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Trp Leu Gly Arg Ile Arg Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
1 5 10 15

Val Ser Val Lys Ser
20

<210> 61

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
1 5 10 15

Leu Lys Thr

<210> 62
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 62

Trp Leu Gly Arg Ile Gly Gln Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
1 5 10 15

Val Ser Val Lys Ser
20

<210> 63
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 63

Trp Val Ser Thr Ile Ser Ser Asn Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
20

<210> 64
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 64

Trp Met Gly Asn Ile Ile Pro Ala Phe Gly Tyr Ala Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

<210> 65
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 65

Trp Val Ser Asn Ile Ser Gly Asn Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp
1 5 10 15

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 Nº de expediente BHC 07 1 093

Ser Val Lys Gly
 20

<210> 66
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 66

Trp Val Ser Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Ser Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp
 1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
 20

<210> 67
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 67

Tyr Gly His Gly Met Tyr Gly Gly Ala Leu Asp Val
 1 5 10

<210> 68
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 68

Ile Asn Tyr Ile Tyr Lys Gly Val His Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 69
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 69

Trp His His Gly Thr Trp Ile Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 70
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 70

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

Arg Thr Ser Met Asp Tyr
1 5

<210> 71
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 71

Gly Gln Leu Tyr Gly Gly Thr Tyr Met Asp Gly
1 5 10

<210> 72
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 72

Pro Met Asp Asn Leu Pro Asp Ile
1 5

<210> 73
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 73

Tyr Leu Tyr Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 74
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 74

Thr Lys Phe Phe Ala Asn
1 5

<210> 75
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 75

Gly Ile Tyr Phe Ala Phe
1 5

<210> 76
<211> 11

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 76

Lys His Lys Tyr Arg Ile Gly Ser Met Asp Val
 1 5 10

<210> 77
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 77

Tyr Met Lys Gly Gly Tyr Asp Tyr
 1 5

<210> 78
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 78

Met Gln Gly Phe Gln Leu Asp Tyr
 1 5

<210> 79
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 79

Thr Tyr Thr Phe Ala Val
 1 5

<210> 80
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 80

Lys Trp Leu Phe Tyr Asp Tyr
 1 5

<210> 81
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 81

Gly Trp Gln Asp Phe
 1 5

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<210> 82
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 82

Tyr Tyr Ser Asp His Phe Gly Leu Tyr Pro Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 83
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 83

Gly Asp Gly Gly Pro Ser Ser Gln Gly Asn Tyr Phe Gly Trp Val Tyr
1 5 10 15

Asp Val

<210> 84
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 84

Asn Tyr Ser Gly Pro Met Tyr Tyr Tyr Gly Asp Val
1 5 10

<210> 85
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 85

Gly Phe His Gly Ser Thr Met Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 86
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 86

Gly Leu Gly Gly Ser Phe Asp Val
1 5

<210> 87

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

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

<400> 87

Gly Trp Ile Thr Gly Trp Arg Ile Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 88
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 88

Lys Met Tyr Trp Trp Ser Asp Gly Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 89
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 89

Tyr Pro Gly Pro Thr Gly His Val Phe Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 90
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 90

Tyr Pro Gly Pro Thr Gly His Val Phe Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 91
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 91

Glu Met Arg Leu Ala Tyr
 1 5

<210> 92
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 92

Gly Tyr His Gln Gly Leu Tyr Gly Asn His Met Phe Asp Val

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

Nº de expediente BHC 07 1 093

1 5 10

```
<210> 93
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

<400> 93

Ile Gln Gly Trp Asn Tyr Asp Val
1 5

```
<210> 94
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

<400> 94

Ser Arg Phe Gly Tyr Phe Asp Val
1 5

```
<210> 95
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

<400> 95

Phe Val Ala Arg Leu Asn Val Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 96
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 96

Lys Phe Thr Phe Asp Val
1 5

<210>	97
<211>	10
<212>	PRT
<213>	Homo sapiens

<400> 97

Leu Ile Ala Thr Leu Gly Thr Phe Asp Tyr
1 5 10

```
<210> 98
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<400> 98

Thr Ala Pro Ala Gly His Gly Val Phe Ala Asn
1 5 10

<210> 99

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

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

<210> 100

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 100

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

<210> 101

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

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

<210> 102

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

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

<210> 103

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

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

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

<210> 104
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 104

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

<210> 105
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 105

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

<210> 106
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 106

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu Ser
 1 5 10 15

<210> 107
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 107

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

<210> 108
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 108

Arg Ala Ser Gln Ser Leu Thr Ser Asn Gln Leu Ala
 1 5 10

<210> 109
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 109

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Asn Asn Phe Val Ser
 1 5 10

<210> 110
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 110

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Ala Leu Ala
 1 5 10

<210> 111
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 111

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Asn Phe Asn Tyr Val Asn
 1 5 10

<210> 112
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 112

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

<210> 113
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 113

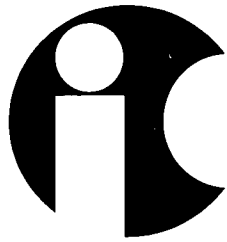
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Arg Ser Leu Thr
 1 5 10

<210> 114
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 114

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

<210> 115
 <211> 11
 <212> PRT



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. 10-61059
54. TÍTULO 2/2
51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____
71. SOLICITANTE _____
- DOMICILIO _____
74. APODERADO _____
22. BOGOTÁ, D.C., _____

PATENTE de

INVENCION

10-61059

2/2

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

61059/10¹⁷²
2/2

<213> Homo sapiens

<400> 115

Ser Gly Asp Asn Ile Pro Asn Phe Tyr Val His
1 5 10

<210> 116

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 116

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

<210> 117

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 117

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

<210> 118

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

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

<210> 119

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

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

<210> 120

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

Ser Gly Asp Asn Leu Arg Ser Lys Tyr Ala His
1 5 10

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 Nº de expediente BHC 07 1 093

<210> 121
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 121

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

<210> 122
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 122

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Phe Asn Tyr Val Ser
 1 5 10

<210> 123
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 123

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

<210> 124
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 124

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Arg Val Ser
 1 5 10

<210> 125
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 125

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

<210> 126
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 126

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 Nº de expediente BHC 07 1 093

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

<210> 127
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 127

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

<210> 128
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 128

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

<210> 129
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 129

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Lys Arg Ala Thr
 1 5 10

<210> 130
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 130

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5 10

<210> 131
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 131

Leu Leu Ile Tyr Asn Asp Asn Gln Arg Pro Ser
 1 5 10

<210> 132
 <211> 11

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 132

Leu Met Ile Tyr Ser Val Ser Lys Arg Pro Ser
 1 5 10

<210> 133
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 133

Leu Met Ile Tyr Gly Val Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5 10

<210> 134
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 134

Leu Leu Ile Tyr Asn Ser Ser Thr Leu Gln Ser
 1 5 10

<210> 135
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 135

Leu Met Ile Tyr Ala Val Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5 10

<210> 136
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 136

Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Lys Arg Ala Ser
 1 5 10

<210> 137
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 137

Leu Leu Ile His Gly Asn Ala Asn Arg Pro Ser
 1 5 10

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<210> 138
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 138

Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr
1 5 10

<210> 139
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 139

Leu Met Ile Tyr Tyr Gly Asp Ser Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 140
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 140

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5 10

<210> 141
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 141

Leu Met Ile Tyr Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 142
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 142

Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr
1 5 10

<210> 143
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

<400> 143

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

<210> 144

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 144

Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5 10

<210> 145

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

Leu Val Ile Tyr Glu Asp Ser Asp Arg Pro Ser
 1 5 10

<210> 146

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

Val Met Ile Tyr Ser Val Ser Lys Arg Pro Ser
 1 5 10

<210> 147

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

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

<210> 148

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

Leu Met Ile Tyr Arg Val Asp Asn Arg Pro Ser
 1 5 10

<210> 149

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

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

<400> 149

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

<210> 150
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 150

Leu Val Ile Tyr Ser Lys Asp Asn Arg Pro Ser
 1 5 10

<210> 151
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 151

Leu Val Ile Tyr Tyr Asp Asn Asp Arg Pro Ser
 1 5 10

<210> 152
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 152

Leu Met Ile Tyr Ser Val Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5 10

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

<400> 153

Leu Met Ile Tyr Ser Val Ile Ser Arg Pro Ser
 1 5 10

<210> 154
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 154

Leu Leu Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

Nº de expediente BHC 07 1 093

1 5 10

<210>	155
<211>	11
<212>	PRT
<213>	Homo sapiens

<400> 155

Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5 10

<210>	156
<211>	11
<212>	PRT
<213>	Homo sapiens

<400> 156

Leu Met Ile Tyr Asn Val Asn Lys Arg Pro Ser
1 5 10

<210>	157
<211>	11
<212>	PRT
<213>	Homo sapiens

<400> 157

Leu Leu Ile Tyr Lys Asn Thr Asn Arg Pro Ser
1 5 10

<210>	158
<211>	11
<212>	PRT
<213>	Homo sapiens

<400> 158

Leu Met Ile Tyr Asn Val Asn Asn Arg Pro Ser
1 5 10

```
<210> 159
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

<400> 159

Val Met Ile Tyr Gly Val Thr Lys Arg Pro Ser
1 5 10

<210>	160
<211>	8
<212>	PRT
<213>	Homo sapiens

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

<400> 160

Gln Gln Tyr Tyr Asp Phe Pro Pro
 1 5

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 161

Gln Gln Tyr Ser His Asp Pro Ser Gly
 1 5

<210> 162

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 162

Gln Gln Phe Tyr Ser Lys Pro Ile
 1 5

<210> 163

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 163

Gln Gln Tyr Ser Gln Asp Pro Ser Ser
 1 5

<210> 164

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 164

Gln Gln Trp Ser Leu Arg Ser Pro Phe
 1 5

<210> 165

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 165

Ser Thr Tyr Asp Arg Arg Thr Phe Ser
 1 5

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<210> 166
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 166

Ser Ser Trp Asp Arg Ala Asp Gly Ser Tyr
1 5 10

<210> 167
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 167

Gly Ala Trp Ala His Met Ser Leu Gly Lys
1 5 10

<210> 168
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 168

Ala Thr Trp Asp His Ser Gln Met Gly Lys
1 5 10

<210> 169
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 169

Ser Ser Tyr Asp Ile Glu Ser Ala Thr Pro
1 5 10

<210> 170
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 170

Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Ser Phe
1 5

<210> 171
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 171

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

Gln Gln Arg Ser Asn Met Pro Ile
1 5

<210> 172
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 172

Ala Ser Arg Asp Ser Ser Ser Met
1 5

<210> 173
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 173

Gln Gln Tyr Tyr Asp Ser Ser Ser
1 5

<210> 174
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 174

Gln Ser Tyr Asp Phe Phe Thr Asn Ser Ser
1 5 10

<210> 175
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 175

Gln Gln Tyr Gly Ser Phe Pro Ala
1 5

<210> 176
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 176

Gln Ser Trp Asp Ala Pro Met Gly Met Trp
1 5 10

<210> 177
<211> 8

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 Nº de expediente BHC 07 1 093

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 177

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Ser Val
 1 5

<210> 178
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 178

Gly Ala Tyr Thr Thr Asp Thr Leu Ser
 1 5

<210> 179
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 179

Gln Gln Tyr Ser Asp Ile Pro Ala
 1 5

<210> 180
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 180

Leu Gln Val Tyr Asn Leu Pro Leu
 1 5

<210> 181
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 181

Ser Thr Tyr Asp Asp Asp Gln Gln Asp Ala
 1 5 10

<210> 182
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 182

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

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

<210> 183

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

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

<210> 184

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 184

Gln Ala Tyr Ala Ser Asn Ile
 1 5

<210> 185

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 185

Gln Ser Trp Val Gly Pro Ser Thr
 1 5

<210> 186

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 186

Gln Ser Tyr Asp His Asn Ser Tyr Thr
 1 5

<210> 187

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

Ser Ser Trp Ala His Asp His Lys
 1 5

<210> 188

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

<400> 188

Gln Ser Tyr Asp Gly Gln Met Ser Thr Ser
 1 5 10

<210> 189

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 189

Ser Thr Tyr Asp His Thr Ser Ser Gly Phe
 1 5 10

<210> 190

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 190

Ala Ser Phe Thr Phe Pro Ser Leu
 1 5

<210> 191

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 191

Ala Ser Trp Asp Ser Val Gln Val Ser Pro
 1 5 10

<210> 192

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 192

Ser Ala Trp Asp Leu Leu Glu Val Tyr
 1 5

<210> 193

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 193

Ser Ala Tyr Ala Pro Ser Ala Val
 1 5

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

<210> 194
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 194

Ser Ser Tyr Asp Ser Phe His His Gly Ile
 1 5 10

<210> 195
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 195

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

<210> 196
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 196

Gln Thr Tyr Asp Glu His Gly Phe His Ile
 1 5 10

<210> 197
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 197

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

<210> 198
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 198

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

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

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

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

Ala Arg Tyr Gly His Gly Met Tyr Gly Gly Ala Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 199
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 199

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Gly His Gly Met Tyr Gly Gly Ala Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 200
<211> 121

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 200

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Gly His Gly Met Tyr Gly Gly Ala Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 201
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 201

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65						70						75							80
Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys				
				85					90					95					
Ala	Arg	Tyr	Gly	His	Gly	Met	Tyr	Gly	Gly	Ala	Leu	Asp	Val	Trp	Gly				
			100					105						110					
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
		115					120												
<210>	202																		
<211>	121																		
<212>	PRT																		
<213>	Homo sapiens																		
<400>	202																		
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu				
1			5						10					15					
Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Asn	Tyr				
			20					25					30						
Trp	Ile	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met				
		35					40						45						
Gly	Val	Ile	Met	Pro	Ser	Asp	Ser	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ser	Pro	Ser	Phe				
	50					55						60							
Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr				
65					70						75				80				
Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys				
				85					90					95					
Ala	Arg	Tyr	Gly	His	Gly	Met	Tyr	Gly	Gly	Ala	Leu	Asp	Val	Trp	Gly				
			100					105						110					
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
		115					120												
<210>	203																		
<211>	121																		
<212>	PRT																		
<213>	Homo sapiens																		
<400>	203																		
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Gln				

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

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

<210> 204
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 204

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

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 Nº de expediente BHC 07 1 093

Ala Arg Tyr Gly His Gly Met Tyr Gly Gly Ala Leu Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 205
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 205

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ile Asn Tyr Ile Tyr Lys Gly Val His Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 206
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 206

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

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

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

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

Gly Ile Ile Asn Pro His Gly Gly Asp Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp His His Gly Thr Trp Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 207
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 207

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

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

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

Gly Ile Ile Asn Pro Thr Lys Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp His His Gly Thr Trp Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

<210> 208
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 208

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Phe Ile Trp Pro Ser Asp Ser Trp Thr Ser Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly His Gly Met Tyr Gly Gly Ala Leu Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 209
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 209

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

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

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

Gly Ile Ile Asn Pro His Gly Gly Asp Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp His His Gly Thr Trp Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 210
<211> 115
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 210

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Lys Phe Gly Ser Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Thr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 211
<211> 115
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 211

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

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

<210> 212
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 212

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

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

Ala Arg Gly Gln Leu Tyr Gly Gly Thr Tyr Met Asp Gly Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 213
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 213

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ile Asn Tyr Ile Tyr Lys Gly Val His Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 214
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 214

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

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

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 Nº de expediente BHC 07 1 093

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

Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

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

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

Arg Pro Met Asp Asn Leu Pro Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 215
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 215

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Leu Tyr Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

115

<210> 216
<211> 115
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 216

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 217
<211> 115
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 217

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

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

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

Gly Arg Ile Ile Pro Asn Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Ile Tyr Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 218
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 218

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

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

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

Gly Ile Ile Asn Pro Gln Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Lys His Lys Tyr Arg Ile Gly Ser Met Asp Val Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 219
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<400> 219

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Met Lys Gly Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 220

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 220

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

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

Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Gly Tyr Arg Ser Lys Trp Met Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Met Gln Gly Phe Gln Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 221
<211> 115
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 221

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

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

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

Gly Gly Ile Val Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Tyr Thr Phe Ala Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 222
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 222

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

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 223
<211> 114
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 223

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

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

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

Gly Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Trp Gln Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

Ser Ser

<210> 224
<211> 126
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 224

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

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

Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Ser Tyr Arg Ser Arg Trp Tyr Asn Asn Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Ser Asp His Phe Gly Leu Tyr Pro Tyr
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 225
<211> 126
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 225

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Asn Thr Ser
20 25 30

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

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

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

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

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

Arg Gly Asp Gly Gly Pro Ser Ser Gln Gly Asn Tyr Phe Gly Trp Val
100 105 110

Tyr Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 226
<211> 125
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 226

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

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

Ser Ala Ala Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr
50 55 60

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

Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Ser Gly Pro Met Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 227
<211> 123

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 227
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Ser Ala Ala Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Gly Arg Ile Gln Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ala Tyr Ala
50 55 60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Phe His Gly Ser Thr Met Tyr Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 228
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 228
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Phe Ile Tyr Pro Asp Lys Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

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

Ala Arg Gly Leu Gly Gly Ser Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 229
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 229

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

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

Ser Ala Ser Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Trp Ile Thr Gly Trp Arg Ile Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 230
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 230

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

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

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

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

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

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

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

Ala Arg Lys Met Tyr Trp Trp Ser Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 231
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 231

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Pro Gly Pro Thr Gly His Val Phe Phe Asp Ile Trp Gly

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 115		
<210> 232 <211> 116 <212> PRT <213> Homo sapiens		
<400> 232		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser 1 5 10 15		
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr 20 25 30		
Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met 35 40 45		
Gly Gly Ile Ile Pro Lys Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe 50 55 60		
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr 65 70 75 80		
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85 90 95		
Ala Arg Thr Ile Gly Ile Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val 100 105 110		
Thr Val Ser Ser 115		
<210> 233 <211> 115 <212> PRT <213> Homo sapiens		
<400> 233		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser 1 5 10 15		
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser His 20 25 30		
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

35	40	45
Gly Asn Ile Met Pro Ile Phe Gly Val Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe 50 55 60		
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr 65 70 75 80		
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85 90 95		
Ala Arg Glu Met Arg Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr 100 105 110		
Val Ser Ser 115		
<210> 234		
<211> 126		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 234		
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln 1 5 10 15		
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn 20 25 30		
Thr Ala Ala Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu 35 40 45		
Trp Leu Gly Arg Ile Arg Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala 50 55 60		
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn 65 70 75 80		
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val 85 90 95		
Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr His Gln Gly Leu Tyr Gly Asn His Met 100 105 110		
Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 115 120 125		

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<210> 235
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 235

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Gln Gly Trp Asn Tyr Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 236
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 236

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

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

Ser Ala Ala Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Gly Gln Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Arg Phe Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 237
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 237

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

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

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

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

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

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

Arg Phe Val Ala Arg Leu Asn Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 238
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 238

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

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

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

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

Gly Asn Ile Ile Pro Ala Phe Gly Tyr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Lys Phe Thr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 239
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 239

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

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

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

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

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

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

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

Arg Leu Ile Ala Thr Leu Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 240
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 240

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Thr Ala Pro Ala Gly His Gly Val Phe Ala Asn Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 241
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 241

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

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

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

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

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

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

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

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

<210> 242
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 242

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

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

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

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

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

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

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

<210> 243
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<400> 243

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

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

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

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

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

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

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

<210> 244

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 244

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

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

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

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

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

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

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

100 105 110

<210> 245

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 245

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

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

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

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

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

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

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

<210> 246

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 246

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

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

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

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

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

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

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

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

<210> 247
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 247

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

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

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

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

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

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

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

<210> 248
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 248

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

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

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

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

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

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

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

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

<210> 249
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 249

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

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Tyr Asp Arg Arg Thr
 85 90 95

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

<210> 250
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 250

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

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

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Tyr Asp Arg Arg Thr
85 90 95

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

<210> 251
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 251

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

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

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

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

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

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

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

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<210> 252
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 252

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

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

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

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

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

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

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

<210> 253
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 253

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

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

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

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

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

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp Ala His Met
85 90 95

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

Gln

<210> 254
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 254

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

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

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

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

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

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

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

Gln

<210> 255
<211> 224
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 255

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

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

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

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Ile Glu
85 90 95

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

Gln Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly
115 120 125

Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser
130 135 140

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
145 150 155 160

Leu Ile Tyr Asn Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
165 170 175

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
180 185 190

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

Thr Phe Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
210 215 220

<210> 256
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 256

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ile Val Ser Gly Tyr	20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	35	40	45
Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly	50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	65	70	75
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Ser Phe	85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr	100	105	
<210> 257			
<211> 109			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 257			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Tyr	20	25	30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	35	40	45
Tyr Asn Ser Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	65	70	75
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Met Pro Ile	85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr	100	105	

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<210> 258
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 258

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

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

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

Met Ile Tyr Ala Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Arg Asp Ser Ser
85 90 95

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

<210> 259
<211> 114
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 259

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

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

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

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

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

Tyr Asp Ser Ser Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Thr

<210> 260
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 260

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

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

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

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

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

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

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

<210> 261
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 261

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

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

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

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

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

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

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

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

<210> 262

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 262

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

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

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

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

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

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

Met Gly Met Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 263

<211> 109

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 263

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

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

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

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

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

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

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

<210> 264

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 264

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Asn Phe
20 25 30

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Tyr Thr Thr Asp
85 90 95

728

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

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

<210> 265
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 265

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

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

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

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

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

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

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

<210> 266
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 266

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

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

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

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

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

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

<210> 267
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 267

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

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

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

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

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

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

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

<210>	268
<211>	110
<212>	PRT
<213>	Homo sapiens

<400> 268

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Pro Asn Phe Tyr Val
20 25 30

230

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

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

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

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

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

<210> 269
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 269

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

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

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

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

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

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

Asn Tyr Leu Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 270

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 270

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

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

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

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

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

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

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

<210> 271
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 271

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

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

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Val Gly Pro

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

232

85 90 95

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

<210> 272
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 272

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

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp His Asn Ser
85 90 95

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

<210> 273
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 273

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

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

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

Ser Lys Asp Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

234

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

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

Gln

- <210> 276
- <211> 111
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 276

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

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<210> 277
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 277

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

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

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

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

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

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

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

<210> 278
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 278

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

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

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

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

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

236

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

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

<210> 279
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 279

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

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

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

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

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

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

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

<210> 280
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 280

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

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

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

237

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

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

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

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

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

Gln

<210> 281
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 281

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

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

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

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

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

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

Ser Ser Asp Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 282
<211> 113

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

238

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 282

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

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

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

Met Ile Tyr Gly Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Glu His
85 90 95

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

Gln

<210> 283
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 283

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

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

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

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

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

239

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Tyr Thr Gly Leu Pro
85 90 95

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

<210> 284
<211> 363
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 284
caggtggaat tgggtcagag cggcgcgga gtaaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg
120

cctgggaagg gtctcgagt gatgggcgtt atcatgccgt ctgatagcta taccogttat
180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggaata aaagcattag caccgcgtat
240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatggt
300

catggtatgt atggtggtgc tcttgatggt tggggccaag gcaccctggt gacggtttagc
360

tca
363

<210> 285
<211> 363
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 285
caggtgcaat tgggtcagag cggcgcgga gtaaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg
120

cctgggaagg gtctcgagt gatgggcgtt atttggcctg ttgattcttg gactcagtat
180

tctccttctt ttcagggcca ggtcaccatt agcgcggaata aaagcattag caccgcgtat
240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatggt
300

catggtatgt atggtggtgc tcttgatggt tggggccaag gcaccctggt gacggtttagc
360

240

tca
363

<210> 286
<211> 363
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 286
caggtgcaat tggttcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg
120

cctgggaagg gtctcgagt gatgggcttt atttggcctg ttgattcttg gactcagtat
180

tctccttctt ttcagggta ggtcaccatt agcgcgga aaagcattag caccgcgtat
240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatggt
300

catggtatgt atggtggtgc tcttgatgtt tggggccaag gcaccctggt gacgggttagc
360

tca
363

<210> 287
<211> 363
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 287
caggtgcaat tggttcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg
120

cctgggaagg gtctcgagt gatgggcatt atttggccta ttgattcttt tactcagtat
180

tctccttctt ttcagggta ggtgaccatt agcgcgga aaagcattag caccgcgtat
240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatggt
300

catggtatgt atggtggtgc tcttgatgtt tggggccaag gcaccctggt gacgggttagc
360

tca
363

<210> 288

2d1

<211> 363
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 288
cagggtgcaat tgggtcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg
120

cctgggaagg gtctcgagt gatgggcgtt atcatgccgt ctgatagcta taccggttat
180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcgga aaagcattag caccggtat
240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatggt
300

catggtatgt atggtggtgc tcttgatgt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc
360

tca
363

<210> 289
<211> 363
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 289
cagggtgcaat tgggtcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg
120

cctgggaagg gtctcgagt gatgggcgtt atcatgccgt ctgatagcta taccggttat
180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcgga aaagcattag caccggtat
240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatggt
300

catggtatgt atggtggtgc tcttgatgt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc
360

tca
363

<210> 290
<211> 363
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 290

242

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60

agctgcaaag gttccggata ttcttttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg
120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcgtt atcatgccgt ctgatagcta taccggttat
180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat
240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatggt
300

catggtatgt atgggtggtgc tcttgatggt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc
360

tca
363

<210> 291
<211> 363
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 291
caggtgcaat tgggtgaaag cggcgcgggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg
60

agctgcgcgg cctccggatt taccttttct gattatgcta tgtcttgggt gcgccaaagg
120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgt atcatgtatg attctagctc taccttttat
180

gcggatagcg tgaaaggcgg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat
240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcgtgt attattgcgc gcgattaat
300

tatatttata aggggtgttca ttttgattat tggggccaag gcaccctggt gacggttagc
360

tca
363

<210> 292
<211> 357
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 292
caggtggaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagt
60

agctgcaaag cctccggata taccttttact ggtaattata ttaattgggt ccgccaaagg
120

cctgggcagg gtctcgagt gatgggcatt atcaatccgc atggtggcga tacgaagta
180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat
240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttggcat
300

catggtactt ggatttttga ttattggggc caaggcaccc tggtagcggg tagctca
357

<210> 293
<211> 357
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 293
caggtgcaat tgggtcagag cggcgccgaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagt
60

agctgcaaag cctccggata tacctttact ggtaattata ttaattgggt ccgccaaagg
120

cctgggcagg gtctcgagt gatgggcatt attaatccta ctaagggttg gactctttat
180

gtcagaagt ttcagggctg ggtcaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat
240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttggcat
300

catggtactt ggatttttga ttattggggc caaggcaccc tggtagcggg tagctca
357

<210> 294
<211> 363
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 294
caggtgcaat tgggtcagag cggcgccgaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg
120

cctgggaagg gtctcgagt gatgggcttt atttggcctt ctgattcttg gacttcttat
180

tctccttctt ttcagggta ggtgaccatt agcgccgata aaagcattag caccgcgtat
240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatggt
300

catggtatgt atggtgggtg tcttgatgt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc
360

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

244

tca
363

<210> 295
<211> 357
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 295
cagggtgcaat tgggttcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cggcgcgag cgtgaaagt
60

agctgcaaag cctccggata tacctttact ggtaattata ttaattgggt ccgccaagcc
120

cctgggcagg gtctcgagt gatgggcatt atcaatccgc atggtggcga tacgaagtac
180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat
240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttggcat
300

catggtactt ggatttttga ttattggggc caaggcacc cgtgacggt tagctca
357

<210> 296
<211> 345
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 296
cagggtgcaat tgggttcagtc tggcgcgga gtgaaaaaac cggcgcgag cgtgaaagt
60

agctgcaaag cctccggagg cactttttct tcttattatt tttcttgggt gcgccaagcc
120

cctgggcagg gtctcgagt gatgggcgt atcattccga agtttggctc tgccaattac
180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat
240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtcgtact
300

tctatggatt attggggcca aggcaccctg gtgacggta gctca
345

<210> 297
<211> 345
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 297

245

caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagt
60

agctgcaaag cctccggagg cactttttct tcttattatt tttcttgggt gcgccaagcc
120

cctgggcagg gtctcgagt gatgggcgt atcattccga agtttggtc tcggaattac
180

gcgcagaagt ttcagggcgg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat
240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtcgctact
300

tctatggatt attggggcca aggcaccctg gtgacggta gctca
345

<210> 298

<211> 360

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 298

caggtggaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattgga ttggttgggt gcgccaggcc
120

cctgggaagg gtctcgagt gatgggcatt atcgatccgg gtgatagcgg tacccttat
180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat
240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgt acggccatgt attattgcgc gcgtggtcag
300

ctttatgggt gtacttatat ggatgggtgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca
360

<210> 299

<211> 363

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 299

caggtgcaat tggtggaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg
60

agctgcgcgg cctccggatt taccttttct gattatgcta tgtcttgggt gcgccaagcc
120

cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgt atcatgtatg attctagctc taccttttat
180

gcggatagcg tgaaggcgg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat
240

246

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgccc gcgtattaat
300

tatatttata aggggtgttca ttttgattat tggggccaag gcaccctggt gacgggttagc
360

tca
363

<210> 300
<211> 348
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 300
caggtgcaat tgcaagaaag tggtcggggc ctgggtgaaac cgggcgaaac cctgagcctg
60

acctgcacgg tttccggagg cagcatttct aattattatt ggtcttggtat tcgccaggcc
120

cctgggaagg gtctcgagtg gattggcgag atctatcatt ctggcggtag ctattataat
180

cggagcctga aaggccgggt gaccattagc gttgatactt cgaaaaacca gtttagcctg
240

aaactgagca gcgtgacggc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg tcctatggat
300

aatcttctcg atatttgggg ccaaggcacc ctgggtgacgg ttagctca
348

<210> 301
<211> 348
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 301
caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctgggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg
60

agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tottatggta tgccttgggt gcgccaagcc
120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgg atctcttatt cttctagcgc tacctattat
180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat
240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgccc gcgttatctt
300

tattattttg atgtttgggg ccaaggcacc ctgggtgacgg ttagctca
348

<210> 302
<211> 345

247

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 302

cagggtgcaat tggtagaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcgggcag cctgcgtctg
60

agctgcgcgg cctccggatt taccttttct aattcttga tgtcttgggt gcgccaagcc
120

cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgt atcacttatt ggggtagcaa tacctattat
180

gcgtagatcg tgaaggccg tttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat
240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgt attattgcgc gcgtactaag
300

ttttttgcta attggggcca aggcaccctg gtgacggtta gctca
345

<210> 303

<211> 345

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 303

cagggtgcaat tgggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagt
60

agctgcaaag cctccggagg cactttttct aattattcta tttcttgggt gcgccaagcc
120

cctgggcagg gtctcgagt gatgggccgt atcattccga attttggcac tgcaattac
180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat
240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggcctgt attattgcgc gcgtggtatt
300

tattttgctt tttggggcca aggcaccctg gtgacggtta gctca
345

<210> 304

<211> 360

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 304

cagggtgcaat tgggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagt
60

agctgcaaag cctccggata tacctttact tottatgctc ttcattgggt ccgccaagcc
120

cctgggcagg gtctcgagt gatgggcatt atcaatccgc agaattggcg tacgaattac
180

248

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

gcgcagaagt ttcagggcgc ggtgaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat
240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggcctgtt attattgcgc gcgtaagcat
300

aagtatcgta ttggttctat ggtggtttgg ggccaaggca ccttgggtgac ggtagctca
360

<210> 305
<211> 351
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 305
caggtgcaat tgggtcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg
120

cctgggaagg gtctcgagtg gatggcatt atcgatccgc gtgagagctt taccggtat
180

tctccagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat
240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgcgcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg
300

aagggtggtt atgattattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a
351

<210> 306
<211> 360
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 306
caggtgcaat tgcaacagtc tggtcgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg
60

acctgtgga ttccggaga tagcgtgagc tctcgttctg ctgcttggg ttggattcgc
120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccgtatcg gttatcgtag caagtggatg
180

aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac
240

cagtttagcc tgcactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggcctgta ttattgcgcg
300

cgtatgcagg gttttcagct tgattattgg ggccaaggca ccttgggtgac ggtagctca
360

249

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<210> 307
<211> 345
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 307
caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg
60
agctgcaaag cctccggagg cactttttct aattattctc ttcattgggt gcgccaagcc
120
cctgggcagg gtctcgagt gatgggcgg atcgttccga tttttggcac tgccaattac
180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat
240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtacttat
300
acttttgctg tttggggcca aggcaccctg gtgacggtta gctca
345

<210> 308
<211> 345
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 308
caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg
60
agctgcaaag cctccggagg cactttttct aattattctc ttcattgggt gcgccaagcc
120
cctgggcagg gtctcgagt gatgggcgg atcgttccga tttttggcac tgccaattac
180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat
240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtacttat
300
acttttgctg tttggggcca aggcaccctg gtgacggtta gctca
345

<210> 309
<211> 342
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 309
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg
60
agctgcaaag cctccggata tacctttact atttatgata tgcattgggt ccgccaagcc
120

250

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggctat atctctccgt attctggcga tacgaattac
180

gcgcagaagt ttcagggcgg ggtgaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat
240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgggttg
300

caggattttt ggggccaagg caccctggtg acggttagct ca
342

<210> 310
<211> 378
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 310
caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg
60

acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgggg ttggattcgc
120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcgttatct cttatcgtag ccgttggat
180

aacaattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccgatag ttcgaaaaac
240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg
300

cgttattatt ctgatcattt tggctcttat ccttattttg attattgggg ccaaggcaec
360

ctggtgacgg ttagctca
378

<210> 311
<211> 378
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 311
caggtgcaat tgggtcagag cggcgcgga gtaaaaaac cggcggaag cctgaaaatt
60

agctgcaaag gttccggata ttcctttaat acttcttggg tttgggtgcg ccagatgcct
120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatc catccgggtc atagctatac ccgttattct
180

ccgagcttcc agggccaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt
240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatagc gccatgtatt attgcgcgcg tgggtgatgg
300

251

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

ggctcttctt ctcagggtta ttatttttgt tgggtttatg atgtttggg ccaaggcacc
360

ctggtgacgg ttagctca
378

<210> 312
<211> 375
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 312
caggtgcaat tgcaacagtc tggtcgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg
60

acctgtgcga ttccggaga tagcgtgagc tetaattctg ctgcttggtc ttggattcgc
120

cagtctctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcgtatct attatcgtag caagaagtgg
180

tataacgatt atgcgtgag cgtgaaaagc cggattacca tcaaccggga tacttcgaaa
240

aaccagttta gctgcaact gaacagcgtg accccggaag atacggccgt gtattattgc
300

gcgcgtaatt attctggctc tatgtattat tatggtgatg ttggggcca aggcaccctg
360

gtgacggtta gctca
375

<210> 313
<211> 369
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 313
caggtgcaat tgcaacagtc tggtcgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg
60

acctgtgcga ttccggaga tagcgtgagc tetaattctg ctgcttggtc ttggattcgc
120

cagtctctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcgtatcc agtatcgtag caagtggat
180

aacgcttatg cgtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccgatad ttcgaaaaac
240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg
300

cgtgggtttc atggttctac tatgtatttt gatgtttggg gccaaaggac cctggtgacg
360

gttagctca
369

252

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<210> 314
<211> 351
<212> ADN.
<213> Homo sapiens

<400> 314
caggtgcaat tggttcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cggcgcaaag cctgaaaatt
60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact acttattgga ttggttgggt gcgccaagcc
120
cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcttt atctatccgg ataagagcta taccaattat
180
ttcccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggaata aaagcattag caccgcgtat
240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattggcg gcgtggctct
300
ggtggttctt ttgatgtttg gggccaaggc accctggtga cggtagctc a
351

<210> 315
<211> 369
<212> ADN.
<213> Homo sapiens

<400> 315
caggtgcaat tgcaacagtc tggtcgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg
60
acctgtgcga ttccggaga tagcgtgagc tctaattctg cttcttggtc ttggatcgcc
120
cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcggtatct attatcgtag ccagtggat
180
aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggtac ttcgaaaaac
240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgocg
300
cgtggttgga ttactggtg gcgtattttt gattattggg gccaaaggcac cctggtgacg
360
gtagctca
369

<210> 316
<211> 360
<212> ADN.
<213> Homo sapiens

<400> 316

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

cagggtgcaat tgggtgaaag cggcgggcggc ctgggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg
 60

agctgcgcgg cctccggatt taccttttct acttatgcta tgccttgggt gcgccaagcc
 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcttt atctctgggt atggtagctc tacctattat
 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat
 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaagatg
 300

tattgggtgt ctgatgggtt tgattattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca
 360

<210> 317

<211> 363

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 317

cagggtgcaat tgggtgaaag cggcgggcggc ctgggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg
 60

agctgcgcgg cctccggatt taccttttct cgttatgcta tttcttgggt gcgccaagcc
 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctct atctctgggt gtggtagcaa gacctttat
 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat
 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttatcct
 300

ggctcactg gtcagtgttt tttgatatt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc
 360

tca

363

<210> 318

<211> 348

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 318

cagggtgcaat tgggtcagtc tggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg
 60

agctgcaaaag cctccggagg cactttttct tcttattata tttcttgggt gcgccaagcc
 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcgg atcattccga agtttggcac tgcgaattac
 180

254

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat
240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtactatt
300

ggtatttatg attcttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca
348

- <210> 319
- <211> 345
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<400> 319
caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg
60

agctgcaaag cctccggagg cactttttct tctcatgcta tttcttgggt gcgccaagcc
120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcaat atcatgccga tttttggcgt tgcgaattac
180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat
240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgagatg
300

cgtcttgctt attggggcca aggcacctg gtgacggtta gctca
345

- <210> 320
- <211> 378
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<400> 320
caggtgcaat tgcaacagtc tggtcgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg
60

acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaatactg ctgcttggtc ttggattcgc
120

cagtctcttg ggcgtggcct cgagtggctg ggccgtatcc gttatcgtag caagtggat
180

aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac
240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg
300

cgtggttatc atcagggctt ttatggtaat catatgtttg atgtttgggg ccaaggcacc
360

ctggtgacgg ttagctca
378

255

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<210> 321
<211> 354
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 321
cagggtgcaat tgaaagaaag cggcccgggc ctggtgaaac cgacccaaac cctgacctg
60
acctgtacct ttcccgatt tagcctgtct tcttctggtg ttggtgtgtc ttggattcgc
120
cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctcttatcg attgggatga tgataagtct
180
tatagacca gcotgaaaac gcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg
240
gtgctgacta tgaccaacat ggaccgggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgtatt
300
cagggttgga attatgatgt ttggggccaa ggcacctgg tgacggttag ctca
354

<210> 322
<211> 360
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 322
cagggtgcaat tgcaacagtc tggccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg
60
acctgtgcca ttcccgaga tagcgtgagc tcttctctg ctgcttggtc ttggattcgc
120
cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccgtatcg gtcagcgtag caagtggat
180
aacgattatg cgggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggtac ttcgaaaaac
240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg
300
cgttctcgtt ttggttattt tgatgttgg ggccaaggca cctgggtgac ggtagctca
360

<210> 323
<211> 354
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 323
cagggtgcaat tgggtgaaag cggcggggc ctggtgcaac cggcgggcag cctgcgtctg
60
agctgcgcgg cctccggatt tacctttct tctcattatt cttgggtgcg ccaagccct
120

256

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

gggaagggtc tcgagtgggt gagcactatc tcttctaag gtagctatac ctattatgcg
180

gatagcgtga aaggccgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaaacac cctgtatctg
240

caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg tttgtttgct
300

cgtcttaatg tttttgatta ttggggccaa ggcaccctgg tgacggttag ctca
354

<210> 324
<211> 345
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 324
caggtgcaat tgggtcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg
60

agctgcāaag cctccggagg cactttttct aattatacta tttcttgggt gcgccaagcc
120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcaat atcattccgg cttttggcta tgcaattac
180

gcgcagaagt ttcagggcgc ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat
240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaagttt
300

acttttgatg tttggggcca aggcaccctg gtgacggtta gctca
345

<210> 325
<211> 354
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 325
caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg
60

agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttattatt cttgggtgcg ccaagccct
120

gggaagggtc tcgagtgggt gagcaatatc tctggtaatg gtagctctac ctattatgcg
180

gatagcgtga aaggccgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaaacac cctgtatctg
240

caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg tcttattgct
300

actcttggtg cttttgatta ttggggccaa ggcaccctgg tgacggttag ctca
354

257

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<210> 326
<211> 360
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 326
caggtgcaat tggtagaaag cggcggcgcc ctggtgcaac cggcggcgag cctgcgtctg
60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct aattatggta ttcattgggt gcgccaagcc
120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctat atccgttctg gttctagcga tacctattat
180
gcggatagcg tgaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat
240
ctgcaaatga acagcctgcg tcgggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtactgct
300
cctgctggtc atggtgtttt tgctaattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca
360

<210> 327
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 327
gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctcggggcga acgtgcgacc
60
ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggettggta ccagcagaaa
120
ccaggtoaag caccgcgtct attaatattat ggtgcttcta agcgtgcaac tggggctccc
180
gcgcgtttta gggctctgg atccggcagc gattttaccc tgaccattag cagcctggaa.
240
cctgaagact ttgcgactta ttattgccag cagtattatg attttctcc tacctttggc
300
cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg
330

<210> 328
<211> 333
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 328
gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctcggggcga acgtgcgacc
60

ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggcttggtta ccagcagaaa
120

ccaggtcaag caccgcgtct attaatattat ggtgcttcta agcgtgcaac tgggggtcccg
180

gcgcgtttta ggggtctctgg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa
240

cctgaagact ttgcggtgta ttattgccag cagtattctc atgacacctc tgggtacctt
300

ggccagggtta cgaaagttga aattaaacgt acg
333

<210> 329
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 329
gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc
60

ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggcttggtta ccagcagaaa
120

ccaggtcaag caccgcgtct attaatattat ggtgcttcta agcgtgcaac tgggggtcccg
180

gcgcgtttta ggggtctctgg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa
240

cctgaagact ttgcgactta ttattgccag cagtattatg attttctctc tacctttggc
300

cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg
330

<210> 330
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 330
gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc
60

ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggcttggtta ccagcagaaa
120

ccaggtcaag caccgcgtct attaatattat ggtgcttcta agcgtgcaac tgggggtcccg
180

gcgcgtttta ggggtctctgg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa
240

cctgaagact ttgcgactta ttattgccag cagtattatg attttctctc tacctttggc
300

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg
330

<210> 331
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 331
gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcca acgtgcgacc
60

ctgagctgca gagegagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggcttggtt ccagcagaaa
120

ccaggtaag caccgcgtct attaatattat ggtgcttcta agcgtgcaac tgggggtccc
180

ggcggtttta ggggctctgg atccggcacc gattttaccc tgaccattag cagcctggaa
240

cctgaagact ttgcggtgta ttattgccag cagtatttct ctaagcctat tacctttggc
300

cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg
330

<210> 332
<211> 333
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 332
gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcca acgtgcgacc
60

ctgagctgca gagegagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggcttggtt ccagcagaaa
120

ccaggtaag caccgcgtct attaatattat ggtgcttcta agcgtgcaac tgggggtccc
180

ggcggtttta ggggctctgg atccggcacc gattttaccc tgaccattag cagcctggaa
240

cctgaagact ttgcggtgta ttattgccag cagtatttct atgacacctt tggtaacctt
300

ggccagggtt cgaaggttga aattaaacgt acg
333

<210> 333
<211> 333
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 333
gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcca acgtgcgacc
60

260

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctcgte tggcttgga ccagcagaaa
120
ccaggtcaag caccgcgtct attaatattat ggtgcttcta agcgtgcaac tgggggccg
180
gcgcgtttta gcggtcttg atccggcagc gattttaccc tgaccattag cagcctggaa
240
cctgaagact ttgcgggtga ttattgccag cagtattctc aggatccttc ttctaccttt
300
ggccagggta cgaaagttga aattaaacgt acg
333

<210> 334
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 334
gatatcgtgc tgaccagag ccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcca acgtgcgacc
60
ctgagctgca gagcgagcca gattgtttcc ggttatctgg ctggtacca gcagaaacca
120
ggtcaagcac cgcgtctatt aatttatggt gttctcttc gtgcaactgg ggtcccgcg
180
cgttttagcg gctctggatc cggcacggat ttaccctga ccattagcag cctggaacct
240
gaagactttg cgggtgatta ttgccagcag tggctctctc gttctccttt tacctttggc
300
cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg
330

<210> 335
<211> 333
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 335
gatatcgtgc tgaccagcc gccttcagt agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc
60
tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt tctaattatg tgtcttgga ccagcagttg
120
ccggggacgg cgcgaaact tetgatttat aatgataac agcgtccctc aggcgtgcg
180
gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa
240
agcgaagacg aagcggatta ttattgctct acttatgac gtctacttt ttctgtgttt
300

ggcggcgga cgaagttaac cgtcctaggt cag
333

<210> 336
<211> 333
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 336
gatatacgtgc tgaccagac gccttcagtg agtggcgac caggtcagcg tgtgaccac
60

tctgttagcg gcagcagcag caacattggt tataattatg tgtcttgga ccagcagttg
120

ccggggacgg cggcgaaact tctgatttat aatgataac agcgtccctc aggcgtgccc
180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa
240

agcgaagacg aagcggatta ttattgctct acttatgac gtctacttt ttctgtgtt
300

ggcggcgga cgaagttaac cgtcctaggt cag
333

<210> 337
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 337
gatatacgtgc tgaccagag ccggcgacc ctgagcctgt ctccggcgga acgtgcgacc
60

ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggcttgga ccagcagaaa
120

ccaggtcaag caccgcgtct attaatattat ggtgcttcta agcgtgcaac tggggctccc
180

gcgcgtttta gcggctctgg atccggcagc gattttaccc tgaccattag cagcctggaa
240

cctgaagact ttgcgactta ttattgccag cagtattatg attttcctcc tacctttggc
300

cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg
330

<210> 338
<211> 336
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 338

262

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

gatatacgtgc tgaccagcc gccttcagt agtggcgac caggtcagcg tctgaccatc
60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag
120

ccccgggacgg cggcgaaact tctgatttat aatgataatc agcgtccctc aggcgtgccg
180

gategtttta ggggatccaa aagcggcacc agcggcgacc ttgcgattac gggcctgcaa
240

agcgaagacg aagcggatta ttattgctct tcttgggacg gtgtgatgg ttcttatgtg
300

tttggcgccg gcacgaagtt aaccgtccta ggtcag
336

- <210> 339
- <211> 339
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<400> 339
gatatacgac tgaccagcc agcttcagt agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag
120

cacccggga aggcggcga acttatgatt tattctgttt ctaagcgtcc ctcaggcgtg
180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgga gcctgacct tagcggcctg
240

caagcggga acgaagcga ttattattgc ggtgcttggg ctcatatgtc tcttggttag
300

gtgtttggcg gcggcagaa gttaaccgtt cttggccag
339

- <210> 340
- <211> 339
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

<400> 340
gatatacgac tgaccagcc agcttcagt agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag
120

cacccggga aggcggcga acttatgatt tattctgttt ctaagcgtcc ctcaggcgtg
180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgga gcctgacct tagcggcctg
240

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc gctacttggg atcattctca gatgggtaag
 300

gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtc ctaggtcag
 339

<210> 341
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 341
 gatatacgac tgaccacagc agcttcagt agcggtcac caggtcagag cattaccac
 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg gggtataatt atgtgtcttg gtaccagcag
 120

caccccgga aggcgcgaa acttatgatt tattctgttt ctaagcgtcc ctcaggcgtg
 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacacgcga gcctgaccat tagcggcctg
 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc gctacttggg atcattctca gatgggtaag
 300

gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtc ctaggtcag
 339

<210> 342
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 342
 gatatacgtc tgaccacagc ccggcgacc ctgagcctgt ctcgggcga acgtgcgacc
 60

ctgagctgca gagcgagcca gattgtttcc gggtatctgg ottggtacca gcagaaacca
 120

ggtaagcac cgcgtctatt aatttatggg gcttcttctc gtgcaactgg ggcccgcg
 180

cgtttttagc gctctggatc cggcacggat ttaccctga ccattagcag cctggaacct
 240

gaagactttg cgacttatta ttgcacgag tattataatt tttcttttac ctttgccag
 300

ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg
 327

<210> 343
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
 N° de expediente BHC 07 1 093

<400> 343
 gatattcaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc
 60
 attacctgca gagcgagcca gaattattggt tcttatctga attggtacca gcagaaacca
 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttataat tcttctactt tgcaaagcgg ggtcccgctc
 180
 cgtttttagcg gctctggatc cygcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct
 240
 gaagactttg cgacttatta ttgccagcag cyttctaata tgccattac ctttggccag
 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg
 327

<210> 344
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 344
 gatattcaga tgacccagac agcttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccac
 60
 tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg gcttctgata ctgtgacttg gtaccagcag
 120
 catcccgga aggcgcgaa acttatgatt tatgctgta ataagcgtcc ctcaggcgtg
 180
 agcaaccggt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg
 240
 caagcggaag acgaagcgga ttattattgc gcttctcgtg attctctctc tatggtgttt
 300
 ggcggcgga cgaagttaac cgttcttggc cag
 333

<210> 345
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 345
 gatattcaga tgacccagag cccactgagc ctgccagtga ctccgggcca gcctgcgagc
 60
 attagctgca gaagcagcca aagcctgctt cattctaatt gctatactta tctgtcttgg
 120
 taccttcaa aaccaggtca aagcccgag ctattaattt atcttgggtc taagcgtgcc
 180
 agtggggctc cggatcgttt tagcggctct ggatccggca ccgattttac cctgaaaatt
 240

265

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

agccgtgtgg aagetgaaga cgtgggctgt tattattgcc agcagtatta tgattcttct
300

tctacctttg gccagggtac gaaagttgaa attaaacgta cg
342

<210> 346
<211> 336
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 346
gatatcgtgc tgaccagcc gccttcagt agtggcgac caggtcagcg tgtgaccatc
60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt cctaattatg tgtcttggtta ccagcagttg
120

ccccggacgg cgccgaaact tctgattcat ggtaatgcta atcgtccctc aggcgtgccg
180

gatcgtttta ggggatccaa aagcggcacc agcggcagcc ttgcgattac gggcctgcaa
240

agcgaagacg aagcggatta ttattgccag tcttatgatt tttttactaa ttcttctgtg
300

tttggcggcg gcacgaagtt aaccgttctt ggccag
336

<210> 347
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 347
gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcca acgtgcgacc
60

ctgagctgca gagcgagcca gtctcttact tctaaccagc tggcttggtta ccagcagaaa
120

ccaggtcaag caccgcgtct attaatattat gattcttcta atcgtgcaac tggggctccg
180

gcgcgtttta gcggctctgg atccggcagc gattttaccc tgaccattag cagcctggaa
240

cttgaagact ttgcggttta ttattgccag cagtatggtt cttttcctgc tacctttggc
300

cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg
330

<210> 348
<211> 339
<212> ADN
<213> Homo sapiens

266

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<400> 348
gatatcgac tgaccagcc agcttcagt agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg ggtaataatt ttgtgtcttg gtaccagcag
120
catcccgga aggcgcgaa acttatgatt tattatggtg attctcgtcc ctcaggcgtg
180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgga gcctgacct tagcggcctg
240
caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttggg atgctcctat gggatatgtg
300

gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag
339

<210> 349
<211> 339
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 349
gatatcgac tgaccagcc agcttcagt agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg ggtaataatt ttgtgtcttg gtaccagcag
120
catcccgga aggcgcgaa acttatgatt tattatggtg attctcgtcc ctcaggcgtg
180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgga gcctgacct tagcggcctg
240
caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttggg atgctcctat gggatatgtg
300
gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag
339

<210> 350
<211> 336
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 350
gatatcgac tgaccagcc agcttcagt agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg aattttaatt atgtgaattg gtaccagcag
120
catcccgga aggcgcgaa acttatgatt tattctgttt cttctcgtcc ctcaggcgtg
180

268

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgga gctgaccat tagcggcctg
240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc ggtgcttata ctactgatac tctttctgtg
300

tttggcggcg gcacgaagtt aaccgttctt ggccag
336

<210> 351
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 351
gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggga acgtgcgacc
60

ctgagctgca gagcgagcca gtctgttact tctaattatc tggcttgga ccagcagaaa
120

ccagggtcaag caccgggtct attaatttat ggttcttctt ctctgcaac tggggtccag
180

gcgcgtttta gcggtcttg atccggcag gattttacc tgaccattag cagcctggaa
240

cctgaagact ttgcggttta ttattgccag cagtattctg atattcctgc tacctttggc
300

cagggtacga aagttagaat taaacgtacg
330

<210> 352
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 352
gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgga gcgtgggtga tcgtgtgacc
60

attacctgca gagcgagcca gtctattaat cgttctctga cttggtacca gcagaaacca
120

ggtaaagcad cgaactatt aatttatgct gtttctaatt tgcaaagcgg ggtcccgtaa
180

cgtttttagcg gctctggatc cggcaactgat tttacctga ccattagcag cctgcaacct
240

gaagactttg cggtttatta ttgccttcag gtttataatc ttcctcttad ctttggccag
300

ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg
327

<210> 353
<211> 339

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 353
gatatcgac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt ggttttaatt atgtgtcttg gtaccagcag
120
catcccgga aggcgccgaa acctatgatt tatgatgttt ctaatcgcc ctcaggcgtg
180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgga gcctgacct tagcggcctg
240
caagcggaag acgaagcgga ttattattgc tctacttatg atgatgatca gcaggatgct
300
gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag
339

<210> 354
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 354
gatatcgac tgaccagcc gccttcagtg agcgttcac caggtcagac cgcgcgtatc
60
tcgtgtacgg gcgataatat tcttaatttt tatgttcatt ggtaccagca gaaaccggg
120
caggcgccag ttcttgatgatt ttatgaggat tctgatcgtc ctcaggcat cccggaacgc
180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgag accctgacca ttagcggcac tcaggcgga
240
gacgaagcgg attattattg ccagtcctat gataagccta cttttctggt tgtgtttggc
300
ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag
330

<210> 355
<211> 339
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 355
gatatcgac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt cgttatcatt atgtgtcttg gtaccagcag
120
catcccgga aggcgccgaa agttatgatt tattctgttt ctaagcgcc ctcaggcgtg
180

264

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgga gctgaccat tagcggcctg
240

caagcgaag acgaagcgga ttattattgc tctgcttatg atactaataa ttatctttct
300

gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag
339

<210> 356
<211> 324
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 356
gatatcgtgc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgac caggtcagcg tgtgaccatc
60

tcgtgtacgg gcagcagcag caacattggt aataattctg tgaattggtg ccagcagttg
120

cccgggacgg cgcgaaact tctgatttat aataatcagc gtccctcagg cgtgccggat
180

cgttttagcg gatccaaaag cggcaccagc gcgagccttg cgattacggg cctgcaaagc
240

gaagacgaag cggattatta ttgccagget tatgcttcta atattgtgtt tggcggcggc
300

acgaagttaa ccgttcttgg ccag
324

<210> 357
<211> 333
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 357
gatatcgac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg gattataatt atgtgtcttg gtaccagcag
120

catccggga aggcgcgaa acttatgatt tatcgtgttg ataatcgcc ctcaggcggt
180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgga gctgaccat tagcggcctg
240

caagcgaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttggg ttggtccttc tactgtgttt
300

ggcggcgga cgaagttaac cgttcttggc cag
333

<210> 358
<211> 333
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 358
gatategtgc tgaccagcc gccttcagt agtggcgac caggtcagc tgtgaccatc
60
tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aataattatg tgtcttggtt ccagcagttg
120
cccgggacgg cgcgaaact tctgatttat tctaattctc agcgtccctc aggcgtgccg
180
gatcgtttta gcgatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa
240
agcgaagacg aagcggatta ttattgccag tcttatgac ataattctta tactgtgttt
300
ggcggcgcca cgaagttaac cgttcttggc cag
333

<210> 359
<211> 324
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 359
gatategaac tgaccagcc gccttcagt agcgttgac caggtcagc cgcgcgtatc
60
tcgtgtagcg gcgataatct tcgttctaag tatgtcatt ggtaccagca gaaacccggg
120
cagggccag ttcttctgat ttattctaag gataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc
180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcy accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa
240
gacgaagcgg attattattg ctcttcttgg gctcatgac ataaggtgtt tggcggcgga
300
acgaagttaa ccgttcttgg ccag
324

<210> 360
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 360
gatategaac tgaccagcc gccttcagt agcgttgac caggtcagc cgcgcgtatc
60
tcgtgtagcg gcgataatat tggttctaag gttgctactt ggtaccagca gaaacccggg
120

caggcgccag ttcttgtgat ttattatgat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc
180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa
240

gacgaagcgg attattattg ccagtcttat gatggtcaga tgtctacttc tgtgtttggc
300

ggcggcacga agttaaccgt tottgccag
330

<210> 361
<211> 339
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 361
gatatcgac tgaccagcc agcttcagt agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg ggtataatt atgtgtcttg gtaccagcag
120

catcccgga aggcgcgaa acttatgatt tattctgtta ataactctcc ctccaggcgtg
180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgca gcctgaccat tagcggcctg
240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc totacttatg atcatacttc ttctggtttt
300

gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag
339

<210> 362
<211> 333
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 362
gatatcgac tgaccagcc agcttcagt agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggg cattttaatt atgtgtcttg gtaccagcag
120

catcccgga aggcgcgaa acttatgatt tattctgtta tttctctgcc ctccaggcgtg
180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgca gcctgaccat tagcggcctg
240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc gcttctttta ctttctcttc tcttgtgttt
300

ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cag
333

272

<210> 363
<211> 336
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 363
gatatcgtgc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgac caggtcagcg tgtgaccatc
60

tcgtgtacgg gcagcagcag caacattggt tctcactatg tgaattggta ccagcagttg
120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat gatgttaata agcgtccctc aggcgtgccg
180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa
240

agcgaagacg aagcggatta ttattgcgtt tcttgggatt ctgttcaggt ttctcctgtg
300

tttggcggcg gcacgaagtt aaccgttctt ggccag
336

<210> 364
<211> 333
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 364
gatatcgtgc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgac caggtcagcg tgtgaccatc
60

tcgtgtacgg gcagcagcag caacattggt aataatcgtg tgtcttggta ccagcagttg
120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat ggtaataata agcgtccctc aggcgtgccg
180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa
240

agcgaagacg aagcggatta ttattgctct gottgggac ttcttgaggt ttatgtgttt
300

ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cag
333

<210> 365
<211> 333
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 365
gatatcgac tgaccagcc agcttcagtg agcgggtcac caggtcagag cattaccatc
60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt acttataatc atgtgtcttg gtaccagcag
120

273

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

catccccgga aggcgcgaa acttatgatt tataatgta ataagcgcc ctcaggcgtg
180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgga gcctgacccat tagcggcctg
240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc tctgcttatg ctccttctgc tgttgtgttt
300

ggcggcgga cgaagttaac cgttcttgge cag
333

<210> 366
<211> 339
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 366
gatatcgtagc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgca caggtcagcg tgtgaccatc
60

tctgttagcg gcagcagcag caacattggt attggttatg atgtgaattg gtaccagcag
120

ttgccccgga cggcgccgaa acttctgatt tataagaata ctaatcgcc ctcaggcgtg
180

ccggatcggt ttagcggatc caaaagcggc accagcgga gccttgcat taccggcctg
240

caaagcggaag acgaagcgga ttattattgc tcttcttatg attcttttca tcattgtatt
300

gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag
339

<210> 367
<211> 339
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 367
gatatcgtagc tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60

tctgttagcg gtactagcag cgatcttggt ggttattctt atgtgtcttg gtaccagcag
120

catccccgga aggcgcgaa acttatgatt tataatgta ataatcgcc ctcaggcgtg
180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgga gcctgacccat tagcggcctg
240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc tcttcttatg attatgttcc ttctgatact
300

gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag
339

274

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

<210> 368
<211> 339
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 368
gatatcgac tgaccagcc agcttcagtg agcggtcac caggtcagag cattaccatc
60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag
120
catcccggga aggcgccgaa agttatgatt tatggtgta ctaagcgtcc ctcaggcgtg
180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgga gcctgaccat tagcggcctg
240
caagcgggag acgaagcggg ttattattgc cagacttatg atgagcatgg tttcatatt
300
gtgtttggcg gcggcacgaa gtaaccgtt ctgggccag
339

<210> 369
<211> 336
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 369
gatatcgtgc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgac caggtcagcg tgtgaccatc
60
tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggg aattatcgtg tgtcttggtg ccagcagttg
120
cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat ggtaataata agcgtccctc aggcgtgccc
180
gacgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa
240
agcgaagacg aagcggatta ttattgctct acttatactg gtcttccttt tactactgtg
300
tttgccggcg gcacgaagtt aaccgttctt ggccag
336

<210> 370
<211> 327
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 370
Glu Val Glu Lys Thr Ala Cys Pro Ser Gly Lys Lys Ala Arg Glu Ile
1 5 10 15

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

275

Asp Glu Ser Leu Ile Phe Tyr Lys Lys Trp Glu Leu Glu Ala Cys Val
20 25 30

Asp Ala Ala Leu Leu Ala Thr Gln Met Asp Arg Val Asn Ala Ile Pro
35 40 45

Phe Thr Tyr Glu Gln Leu Asp Val Leu Lys His Lys Leu Asp Glu Leu
50 55 60

Tyr Pro Gln Gly Tyr Pro Glu Ser Val Ile Gln His Leu Gly Tyr Leu
65 70 75 80

Phe Leu Lys Met Ser Pro Glu Asp Ile Arg Lys Trp Asn Val Thr Ser
85 90 95

Leu Glu Thr Leu Lys Ala Leu Leu Glu Val Asn Lys Gly His Glu Met
100 105 110

Ser Pro Gln Val Ala Thr Leu Ile Asp Arg Phe Val Lys Gly Arg Gly
115 120 125

Gln Leu Asp Lys Asp Thr Leu Asp Thr Leu Thr Ala Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Tyr Leu Cys Ser Leu Ser Pro Glu Glu Leu Ser Ser Val Pro Pro Ser
145 150 155 160

Ser Ile Trp Ala Val Arg Pro Gln Asp Leu Asp Thr Cys Asp Pro Arg
165 170 175

Gln Leu Asp Val Leu Tyr Pro Lys Ala Arg Leu Ala Phe Gln Asn Met
180 185 190

Asn Gly Ser Glu Tyr Phe Val Lys Ile Gln Ser Phe Leu Gly Gly Ala
195 200 205

Pro Thr Glu Asp Leu Lys Ala Leu Ser Gln Gln Asn Val Ser Met Asp
210 215 220

Leu Ala Thr Phe Met Lys Leu Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr
225 230 235 240

Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly Leu Lys
245 250 255

Ala Glu Glu Arg His Arg Pro Val Arg Asp Trp Ile Leu Arg Gln Arg

276

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

260 265 270

Gln Asp Asp Leu Asp Thr Leu Gly Leu Gly Leu Gln Gly Gly Ile Pro
275 280 285

Asn Gly Tyr Leu Val Leu Asp Leu Ser Met Gln Glu Ala Leu Ser Gly
290 295 300

Thr Pro Cys Leu Leu Gly Pro Gly Pro Val Leu Thr Val Leu Ala Leu
305 310 315 320

Leu Leu Ala Ser Thr Leu Ala
325

<210> 371
<211> 340
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 371

Gly Gly Ser Ser Thr Ile Leu Arg Pro Arg Phe Arg Arg Glu Val Glu
1 5 10 15

Lys Thr Ala Cys Pro Ser Gly Lys Lys Ala Arg Glu Ile Asp Glu Ser
20 25 30

Leu Ile Phe Tyr Lys Lys Trp Glu Leu Glu Ala Cys Val Asp Ala Ala
35 40 45

Leu Leu Ala Thr Gln Met Asp Arg Val Asn Ala Ile Pro Phe Thr Tyr
50 55 60

Glu Gln Leu Asp Val Leu Lys His Lys Leu Asp Glu Leu Tyr Pro Gln
65 70 75 80

Gly Tyr Pro Glu Ser Val Ile Gln His Leu Gly Tyr Leu Phe Leu Lys
85 90 95

Met Ser Pro Glu Asp Ile Arg Lys Trp Asn Val Thr Ser Leu Glu Thr
100 105 110

Leu Lys Ala Leu Leu Glu Val Asn Lys Gly His Glu Met Ser Pro Gln
115 120 125

Val Ala Thr Leu Ile Asp Arg Phe Val Lys Gly Arg Gly Gln Leu Asp
130 135 140

277

"Anticuerpos humanos antimesotelina y usos de los mismos"
Nº de expediente BHC 07 1 093

Lys Asp Thr Leu Asp Thr Leu Thr Ala Phe Tyr Pro Gly Tyr Leu Cys
145 150 155 160

Ser Leu Ser Pro Glu Glu Leu Ser Ser Val Pro Pro Ser Ser Ile Trp
165 170 175

Ala Val Arg Pro Gln Asp Leu Asp Thr Cys Asp Pro Arg Gln Leu Asp
180 185 190

Val Leu Tyr Pro Lys Ala Arg Leu Ala Phe Gln Asn Met Asn Gly Ser
195 200 205

Glu Tyr Phe Val Lys Ile Gln Ser Phe Leu Gly Gly Ala Pro Thr Glu
210 215 220

Asp Leu Lys Ala Leu Ser Gln Gln Asn Val Ser Met Asp Leu Ala Thr
225 230 235 240

Phe Met Lys Leu Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr Val Ala Glu
245 250 255

Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly Leu Lys Ala Glu Glu
260 265 270

Arg His Arg Pro Val Arg Asp Trp Ile Leu Arg Gln Arg Gln Asp Asp
275 280 285

Leu Asp Thr Leu Gly Leu Gly Leu Gln Gly Gly Ile Pro Asn Gly Tyr
290 295 300

Leu Val Leu Asp Leu Ser Val Gln Glu Ala Leu Ser Gly Thr Pro Cys
305 310 315 320

Leu Leu Gly Pro Gly Pro Val Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu Leu Ala
325 330 335

Ser Thr Leu Ala
340

SUBINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante (s) **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**

(72) Inventor(es) **KAHNERT, Antje; LIGHT, David; SCHNEIDER, Doug; PARRY, Renate; SATOZAWA, Noboru; HEITNER HANSEN, Tara, Renee; STEIDL, Stefan; SCHUBERT, Ulrike**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		61/004,378		26/11/2007		US

(85) Fecha inicio fase nacional: **26-06-10**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **19-11-08**

No. de solicitud **PCT/EP08/009756**

(87)

Publicación internacional

Fecha: **04 - 06 - 09** Fecha (dd/mm/aa)

N° publicación: **WO 2009/068204 A1**

(54) Título: **ANTICUERPOS ANTIMESOTELINA Y USOS DE LOS MISMOS**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: _____

(51) Clasificación Internacional: _____

(71) Solicitante(s) **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESSELLSCHAFT**

(72) Inventor(es): **KAHNERT, Antje; LIGHT, David; SCHNEIDER, Doug; PARRY, Renate; SATOZAWA, Noboru; HEITNER HANSEN, Tara, Renee; STEIDL, Stefan; SCHUBERT, Ulrike**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Prioridad (31)	No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
----------------	---------------	------------	-----------

61/004,378

26/11/07

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **26/06/2010**

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **19-11-08**

No. de solicitud **PCT/EP2008/ 009756**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **04 - 06 - 09**

No. Publicación: **WO 2009/068204 A1**

(54) Título: ANTICUERPOS ANTIMESOTELINA Y USOS DE LOS MISMOS

(57) Resumen: La presente invención proporciona regiones de unión a antígeno y anticuerpos recombinantes y fragmentos funcionales que contienen dichas regiones de unión a antígeno que son específicas del polipéptido mesotelina de 40 kDa unido a la membrana, que esta sobreexpresado en varios tumores, tales como tumores pancreáticos y ováricos, mesotelioma y **CONTINUA AL RESPALDO**

células de cáncer de pulmón. En consecuencia, estos anticuerpos se pueden usar para tratar éstos y otros trastornos y afecciones. Los anticuerpos de la invención también se pueden usar en el campo del diagnóstico, así como para investigaciones adicionales del papel de la mesotelina en la progresión de los trastornos asociados con cáncer. La invención también proporciona secuencias de ácido nucleico que codifican los anticuerpos anteriores, vectores que contienen las mismas, composiciones farmacéuticas y kit con instrucciones de uso.

280

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT KAHNERT, Antje; LIGHT, David; SCHNEIDER, Douglas; PARRY, Renate; SATOZAWA, Noboru; HEITNER HANSEN, Tara, Renee; STEIDL, Stefan; SCHUBERT, Ulrike	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/004,378	(32) Fecha 26/11/07	(33) Pais US
(72) Inventor(es)		(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 26-06-10 Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 19-11-08 No. de solicitud PCT/EP08/ 009756		(87) Publicación Internacional Fecha: 04-06-09 Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO 2009/068204 A1	
(54) Título: ANTICUERPOS ANTIMESOTELINA Y USOS DE LOS MISMOS			

Resumen:

La presente invención proporciona regiones de unión a antígeno y anticuerpos recombinantes y fragmentos funcionales que contienen dichas regiones de unión a antígeno que son específicas del polipéptido mesotelina de 40 kDa unido a la membrana, que esta sobreexpresado en varios tumores, tales como tumores pancreáticos y ováricos, mesotelioma y células de cáncer de pulmón. En consecuencia, estos anticuerpos se pueden usar para tratar éstos y otros trastornos y afecciones. Los anticuerpos de la invención también se pueden usar en el campo del diagnóstico, así como para investigaciones adicionales del papel de la mesotelina en la progresión de los trastornos asociados con cáncer. La invención también proporciona secuencias de ácido nucleico que codifican los anticuerpos anteriores, vectores que contienen las mismas, composiciones farmacéuticas y kit con instrucciones de uso.

281

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-061059-00000-0000

Fecha: 2010-05-21 15:58:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 284

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 18,341
FECHA : MARZO 9 DE 2010

Recibo de pago de 18,341 pesos para tramites de patente de invencion de MARIANO DELGADO ECHEVERRY y Tipos Lda.
Caja: Pc1/epos/009736
Expediente: _____

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	49617610	09/03/2010	24,038,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

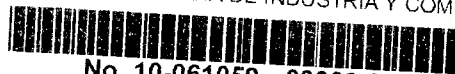
SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

282

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-061059-00000-0000

Fecha: 2010-05-21 15:58:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 284

Unicamente para transito de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Marca: PC1/ EP08/009756

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800768922 Expediente:

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 18,354
FECHA : MARZO 9 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	49617610	09/03/2010	24,038,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#D ANTR
		TOTAL :	\$ 78,000.00

SON: SETENTA Y OCHO MIL PESOS

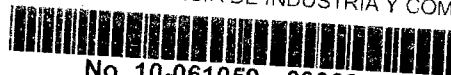
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

283

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-061059- -00000-0000

Fecha: 2010-05-21 15:58:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 284

Estadística
Nº 800176

Única

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 9,591
FECHA : FEBRERO 8 DE 2010

Mario Delgado Echeverry
Marca: Pci/ep 08/009756
Expediente:

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	49588906	08/02/2010	31,451,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL :	\$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-061059-00000-0000

Fecha: 2010-05-21 15:58:05

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 284

NI 8001760

Unicom

Mario Delgado Echeverry e hijos

Marca:

PCT/EP08/009735

Expediente:

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 9,590
FECHA : FEBRERO 8 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	49588906	08/02/2010	31,451,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
TOTAL :			\$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.

REFERENCIA	Radicación No.	10 061059
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/009756
	Fecha inicio fase nacional	26/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	09379

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

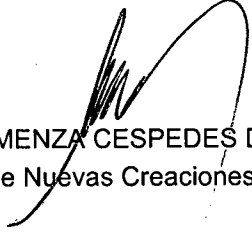
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 061059


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

30 JUL. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11