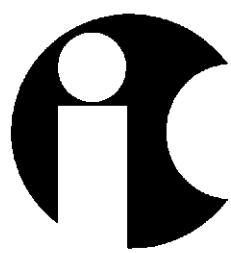


BT



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-065408-00000-0000

Fecha: 2011-05-26 16:40:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYI Eva: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 57



# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT  
SOLICITUD

## PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 11-65408

54. TÍTULO COMBIANCIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS  
QUE RECONOCEN ESPECIFICAMENTE CD38 Y VINCRISTINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL \_\_\_\_\_

71. SOLICITANTE SANOFI

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ  
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., \_\_\_\_\_

7/6/11  
28-05-2011  
Er  
(FORMA P-10)

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

**PETITORIO**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-065408- -00000-0000

Fecha: 2011-05-26 16:40:32  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios: 57**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE  
(71)**Nombre: **SANOFI**  
sociedad constituida y existente bajo las  
leyes de Francia.Dirección: 174 avenue de France,  
75013 Paris,  
FranciaDomicilio: Paris,  
Francia**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

3

**REPRESENTANTE  
O APODERADO**

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: [clientes@cavelier.com](mailto:clientes@cavelier.com)

Domicilio: Bogotá, Colombia.

**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)  
(72)**1. **Pascale LEJEUNE**  
c/o Sanofi-Aventis,  
Patent Department,  
174 avenue de France,  
75013 Paris,  
Francia2. **Patricia VRIGNAUD**  
c/o Sanofi-Aventis,  
atent Department,  
174 Avenue de France,  
75013 Paris,  
Francia

5

**PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/IB2009/055390Fecha: 27 de noviembre de 2009Publicación Internacional No. WO 2010/061358 A1Fecha: 03 de junio de 2010

6

**Título (54)****COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE  
RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y VINCRISTINA**

7

**Clasificación Internacional (51) A61K 039/000**

8

**Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

28 de noviembre de 2008

(31) Número de Solicitud

08291117.3

9

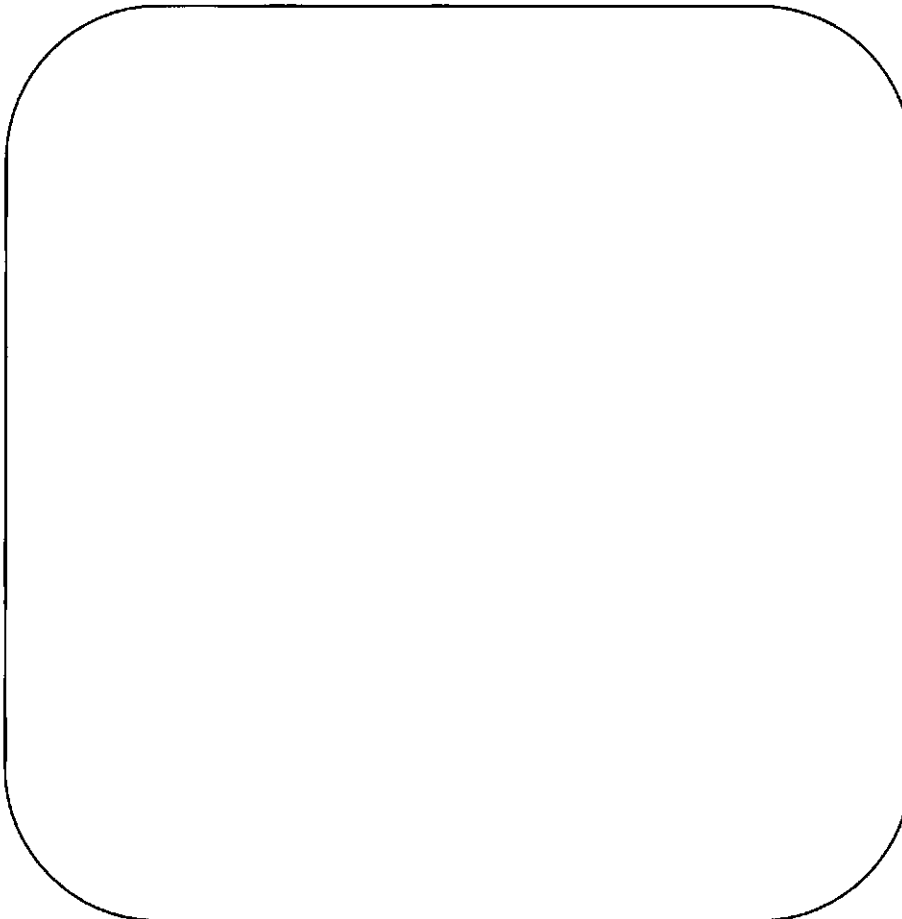
**Comprobante de pago No.: 11-46093****Fecha: 16 de mayo de 2011**

10

**Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
- ☐ 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 carátula de la publicación Internacional WO 2010/061358 A1.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

**FIGURA CARACTERÍSTICA**

12

Solicito la concesión de la patente,

**NOMBRE:** LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**FIRMA:** Luz Clemencia de Páez  
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/061358 A1  
Descripción:  
Páginas en español 12  
Reivindicaciones: Número (s) 10  
Figuras: Número (s)
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ **Listado de Secuencias.**
4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA  
FASE INTERNACIONAL**

M<sup>r</sup> Antoine BAILLY  
Certifie le présent document  
Conforme à l'original  
qui lui a été présenté

sanofi-aventis Ref No. FR2008/112

## ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Effective as of November 28, 2008 for value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to **Sanofi-aventis** (Assignee), 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for Letters Patent therefore, assigned Attorney Docket No.FR2008/112, and entitled

**ANTITUMOR COMBINATIONS CONTAINING ANTIBODIES RECOGNIZING SPECIFICALLY CD38 AND VINCRISTINE**

and for all patent applications which claim priority to or are derived from said priority applications:

EP Priority Application Filing Date: November 28, 2008  
EP Priority Application No.: 08291117.3

and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on the above applications, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said priority application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

Signed at Meyzieu France on this 9<sup>th</sup> day of November, 2009.  
(City, State and Nation)

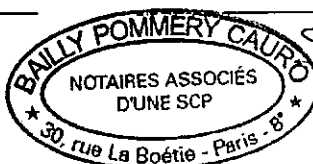
Signature: \_\_\_\_\_

Inventor's Name: LEJEUNE Pascale

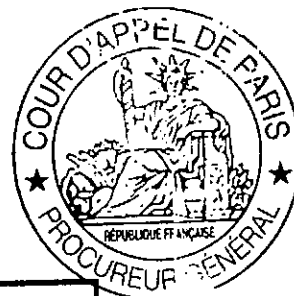
Residential Address: c/o sanofi-aventis,  
Département Brevets,  
174 avenue de France,  
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

RAMDANI Lisette



SA G&T Veronique



**APOSTILLE**  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M<sup>e</sup> BAILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

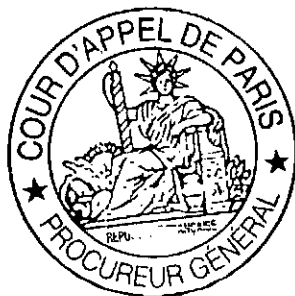
6. le 16 MAR. 2011

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 19374

9. Sceau : Jean MARTIN  
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



Signed at Nouveau Seigne France on this 9<sup>th</sup> day of November, 2009.  
(City, State and Nation)

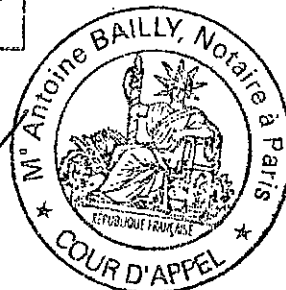
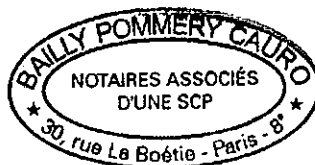
Signature: [Signature]  
Inventor's Name: VRIGNAUD Patricia  
Residential Address: c/o sanofi-aventis,  
Département Brevets,  
174 avenue de France,  
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

[Signature]  
RANDANI Lisette

[Signature]  
SAGOT Véronique

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**  
Notaire à Paris, certifie matériellement  
la signature de Mesdames Pascale LEFEVRE  
et Patricia VRIGNAUD,  
apposée sur le présent document.  
Cette certification ne comporte aucune  
vérification de l'exactitude des faits et  
actes mentionnés dans le présent document.



6

Traducción Oficial No. 2011/515 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho por Resolución No. 323 de 1980

### **CESIÓN Y ACUERDO**

Con vigencia desde el 28 de Noviembre de 2008, por un valor recibido y con la intención de estar legalmente obligado, yo/nosotros, los suscritos inventores conjuntos (cedentes), vendemos, cedemos y transferimos a SANOFI-AVENTIS (Cesionario), 174 Avenue de France, Paris, Francia 75013, y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, mi/nuestro completo y exclusivo derecho, título y participación en y para mi/nuestra invención y cualesquiera mejoras sobre las mismas para todos los países del mundo, en relación con y para esta solicitud de los Estados Unidos, cedida bajo el Número de Expediente de Abogado no. FR2008/112, y cuyo título es

### **COMBINACIONES ANTI-TUMOR QUE CONTIENEN ANTICUERPOS RECONOCIENDO ESPECIFICAMENTE CD38 Y VINCRISTINA**

y para todas las solicitudes de patente que reivindiquen prioridad o se deriven de tal solicitud de prioridad:

Fecha de Presentación Solicitud Provisional:      Noviembre 28, 2008.  
Solicitud Provisional EP No. :      08291117.3

y todos los derechos y privilegios, incluyendo cualesquiera y todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, incluyendo el derecho de reivindicar prioridad con base en la solicitud de los Estados Unidos, y bajo cualesquiera y todos los Certificados de Patente que puedan ser otorgados en adelante, y todo derecho, título y participación en y para toda solicitud de patente presentada o que se vaya a presentar sobre la mencionada invención en cualquier otro país u organización de patentes, incluyendo, sin limitación, continuaciones, divisiones, renovaciones, resurgimientos, y cualesquiera solicitudes sustitutas de la mencionada solicitud de prioridad, y cualesquiera y todas las patentes que puedan expedirse sobre ella, y cualesquiera reexpediciones, re-exámenes, proyectos y prorrogas, y derechos de exclusividad gubernamental de las mismas.

Yo/nosotros autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes otorgar y expedir cualesquiera y todas las patentes sobre la mencionada invención al mencionado cesionario o a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, a cualesquiera nominados como tal cesionario pueda designar.

Yo/nosotros acordamos que, cuando sea solicitado, yo/nosotros procederemos, sin cargo para el mencionado cesionario pero a su gasto, a firmar todos los papeles, tomar todos los juramentos debidos, testificar el procesos legales, y llevar a cabo todos los actos que puedan ser necesarios, deseables o convenientes para asegurar, mantener y hacer cumplir las patentes para la mencionada invención en cualesquiera y todos los países y para invertir título de la misma en el mencionado cesionario, sus sucesores, cesionarios, representantes legales o nominados.

Yo/nosotros prometemos al mencionado cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, a que los derechos y propiedad aquí transferida están a paz y salvo de cualquier gravamen, y que yo/nosotros tenemos pleno derecho para transferir el mismo como aquí se expresa.

Firmado en (ilegible) Francia, este día 9 de Noviembre de 2009.  
(Ciudad, Estado, País)

Firma (Firmado)

Nombre del Inventor: LEJEUNE Pascale

Dirección de Correspondencia: c/o sanofi-aventis

Département Brevets,  
174 avenue de France  
75013 PARIS, FRANCIA

Da fe:

(Firmado)

Ramdani Lisette

Sello del Notario

(Firmado)

Sagot Veronique

Firmado en (ilegible) Francia, este día 9 de Noviembre de 2009.

(Ciudad, Estado, País)

Firma (Firmado)

Nombre del Inventor: VRIGNAUD Patricia

Dirección de Correspondencia: c/o sanofi-aventis

Département Brevets,  
174 avenue de France  
75013 PARIS, FRANCIA

Da fe:

(Firmado)

Ramdani Lisette

Sello del Notario

(Firmado)

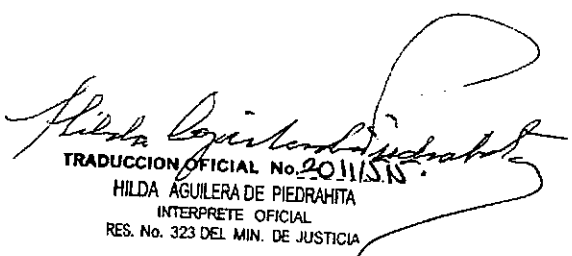
Sagot Veronique

Sello Notarial en Francés

APOSTILLA EN FRANCES NO. 19374 de fecha 16 de Marzo de 2011.

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito, habiendo tenido a la vista el documento original.

Bogotá, Abril 11 de 2011.

  
TRADUCCION OFICIAL No. 2011/1515  
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA  
INTERPRETE OFICIAL  
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

8

TRADUCCION OFICIAL NO. 110/2011

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL POR RESOLUCIÓN NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE DE 1972.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN LA CESIÓN Y CONTRATO POR MEDIO DE LA CUAL SE CEDE LA INVENCION:

**COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y VINCRISTINA**

A SANOFI AVENTIS, 174 AVENUE DE FRANCE, 75013, PARIS, FRANCIA

Firmado en Vitry sur Seine (Francia) el día 9 de Noviembre de 2009

FIRMADO: LEJEUNE PASCALE  
NOMBRE DEL INVENTOR: LEJEUNE PASCALE  
DIRECCION RESIDENCIA: C/O SANOFI AVENTIS  
Département Brevets  
174 avenue de France,  
75013 PARIS, FRANCIA

TESTIGO: RAMDANI LISETTE TESTIGO: SAGOT VERONIQUE

-----  
FIRMADO: VRIGNAUD PATRICIA  
NOMBRE DEL INVENTOR: VRIGNAUD PATRICIA  
DIRECCION RESIDENCIA: C/O SANOFI AVENTIS  
Département Brevets  
174 avenue de France,  
75013 PARIS, FRANCIA

TESTIGO: RAMDANI LISETTE TESTIGO: SAGOT VERONIQUE

*Hele L*



9

TRADUCCION OFICIAL NO. 110/2011

EL ABOGADO ANTOINE BAILLY CERTIFICA QUE EL PRESENTE DOCUMENTO ESTÁ CONFORME AL ORIGINAL QUE LE HA SIDO PRESENTADO.

FIRMADO: ANTOINE BAILLY, NOTARIO ASOCIADO. HAY SELLO DE BAILLY POMMERY CAURO, NOTARIOS ASOCIADOS DE UNA SOCIEDAD CIVIL PROFESIONAL. 30, RUE DE LA BOETIE, PARIS 8.

-----

EL SUSCRITO ANTOINE BAILLY, NOTARIO DE PARIS, CERTIFICA LA AUTENTICIDAD DE LAS FIRMAS DE LAS SEÑORAS **PASCALE LEJEUNE** Y **PATRICIA VRIGNAUD**, CONSIGNADAS EN EL PRESENTE DOCUMENTO. ESTA CERTIFICACIÓN NO CONLLEVA NINGUNA VERIFICACIÓN ACERCA DE LA EXACTITUD DE LOS HECHOS Y ACTOS MENCIONADOS EN EL PRESENTE DOCUMENTO.

FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

*Herve Pommery*



# APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAÍS: REPUBLICA FRANCESA

## EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: EL ABOGADO ANTOINE BAILL

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO

4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

## CERTIFICADO

5. EN: PARIS

6. EL: 16 DE MARZO DE 2011

7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES  
DE PARIS

8. BAJO EL NO.: **19374**

9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS

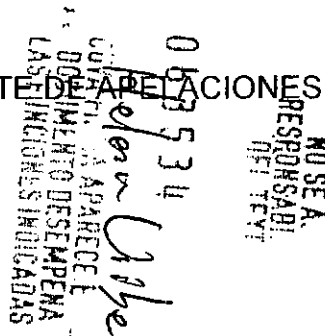
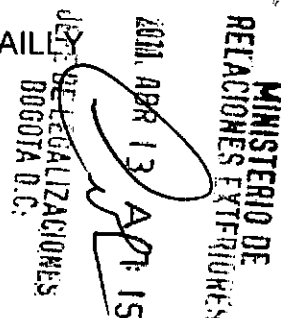
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello y de la estampilla en el documento. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la República Francesa avale su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

*Helena Uribe de Lemoine*

HELENA URIBE DE LEMOINE



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
3 June 2010 (03.06.2010)

(10) International Publication Number  
**WO 2010/061358 A1**

(51) International Patent Classification:

A61K 39/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2009/055390

(22) International Filing Date:

27 November 2009 (27.11.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08291117.3 28 November 2008 (28.11.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):  
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,  
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LEJEUNE, Pascale  
[FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis Département Brevets, 174  
Avenue de France, F-75013 Paris (FR). VRIGNAUD,  
Patricia [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis Département  
Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Agent: BOUVET, Philippe; c/o Sanofi-Aventis Départe-  
ment Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(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, CL, 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, PE, 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.

(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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,  
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of receipt of  
amendments (Rule 48.2(h))
- with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

(54) Title: ANTITUMOR COMBINATIONS CONTAINING ANTIBODIES RECOGNIZING SPECIFICALLY CD38 AND  
VINCRIStINE

(57) Abstract: Pharmaceutical composition comprising an antibody specifically recognizing CD38 and vincristine.

WO 2010/061358 A1

**Combinaciones antitumorales que contienen anticuerpos que reconocen específicamente CD38 y vincristina.**

La presente invención se refiere a combinaciones de anticuerpos monoclonales  
5 que se dirigen contra CD38 y vincristina que son terapéuticamente útiles en el tratamiento de enfermedades neoplásicas.

La CD38 es una glucoproteína transmembranal tipo II de 45kD con un largo dominio extracelular C-terminal y un corto dominio citoplásmico N-terminal. La proteína CD38 es una ectoenzima bifuncional que puede catalizar la transformación de NAD<sup>+</sup>  
10 en ADP-ribosa cíclica (cADPR) y también hidrolizar la cADPR hasta ADP-ribosa. El CD38 se regula por incremento y se ha implicado en muchos tumores malignos hematopoyéticos.

Los anticuerpos monoclonales 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 y 38SB39, que reconocen específicamente el CD38, se describen en la solicitud PCT  
15 WO 2008/047242. Dichos anticuerpos anti-CD38 pueden destruir las células CD38<sup>+</sup> por tres diferentes mecanismos citotóxicos, inducción de apoptosis, citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC), y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Además, estos anticuerpos pueden inducir directamente apoptosis de las células CD38<sup>+</sup>, incluso sin la presencia de células del estroma o  
20 citocinas obtenidas del estroma. Vincristina es un alcaloide usado en quimioterapia. Todavía existe la necesidad de medicamentos nuevos y eficaces que pueden usarse en la terapia del cáncer.

Actualmente se ha descubierto, y esto es objeto de la presente invención, que la eficacia de los anticuerpos anti-CD38 humanizados puede mejorarse  
25 considerablemente cuando se administra en combinación con al menos una sustancia que sea terapéuticamente útil en tratamientos antitumorales y tenga un mecanismo idéntico o diferente al de los anticuerpos anti-CD38 humanizados y que se limita, en la presente invención, a vincristina.

El término "anticuerpo" se utiliza en la presente memoria en el sentido más  
30 amplio y cubre específicamente anticuerpos monoclonales (incluidos los anticuerpos monoclonales en toda su longitud) de cualquier isotipo tales como IgG, IgM, IgA, IgD, e IgE, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos quiméricos, y fragmentos de anticuerpos. Un anticuerpo típico IgG está comprendido por dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas que están unidas por  
35 enlaces disulfuro. Cada cadena pesada y ligera contiene una región constante y una región variable. Cada región variable contiene tres segmentos denominados "regiones

determinantes de complementariedad" ("CDR") o "regiones hipervariables", que son las principalmente responsables de la unión de un epítipo de un antígeno. Se denominan habitualmente CDR1, CDR2 y CDR3, numeradas secuencialmente a partir del extremo N terminal. Las porciones más favorablemente conservadas de las regiones variables fuera de los CDR se denominan "regiones marco".

Como se usa en esta memoria, "V<sub>H</sub>" o "VH" se refiere a la región variable de una cadena pesada de inmunoglobulina de un anticuerpo, incluida la cadena pesada de un fragmento Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' o F(ab')<sub>2</sub>. La referencia a "V<sub>L</sub>" o "VL" se refiere a la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina de un anticuerpo, incluida la cadena ligera de un fragmento Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab', o F(ab')<sub>2</sub>.

El anticuerpo 38SB13 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la IDENTIFICACION DE SECUENCIA n° (SEQ ID NO): 50 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en SEQ ID NO: 38, comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 1, 2, y 3, y comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 4, 5 y 6.

El anticuerpo 38SB18 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en una SEQ ID NO: 52 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en SEQ ID NO: 40, comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 7, 8 y 9, y comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 10, 11 y 12.

El anticuerpo 38SB19 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en una SEQ ID NO: 54 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en SEQ ID NO: 42, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 13, 14 y 15, y comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 16, 17 y 18.

El anticuerpo 38SB30 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en una SEQ ID NO: 56 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en SEQ ID NO: 44, comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 19, 20 y 21, y comprendiendo

dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 22, 23 y 24.

5 El anticuerpo 38SB31 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en una SEQ ID NO: 58 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en SEQ ID NO: 46, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 25, 26 y 27, y comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 28, 29 y 30.

10 El anticuerpo 38SB39 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en una SEQ ID NO: 60 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en SEQ ID NO: 48, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 31, 32 y 33, y  
15 comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 34, 35 y 36.

Las estirpes de células de hibridoma que producen los anticuerpos anti-CD38 de murino, 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 y 38SB39, se han depositado en la American Type Culture Collection (10801 University Bld, Manassas, VA, 20110-  
20 2209, EE.UU.), el 21 de junio de 2006, con los números de depósito PTA-7667, PTA-7669, PTA-7670, PTA-7666, PTA-7668 y PTA-7671 respectivamente (como se ha descrito en WO 2008/047242).

La expresión "anticuerpo humanizado", como se usa en esta memoria, se refiere a un anticuerpo quimérico que contiene una secuencia mínima obtenida de  
25 inmunoglobulina no humana. El objetivo de la humanización es una reducción de la inmunogenicidad de un anticuerpo xenogénico, tal como un anticuerpo murino, para su introducción en un ser humano, a la vez que mantiene intactas la afinidad y especificidad de unión del anticuerpo frente al antígeno. Los anticuerpos humanizados, o anticuerpos adaptados para evitar el rechazo de otros mamíferos, se pueden  
30 producir utilizando varias tecnologías tales como la modificación en superficie y el injerto de CDR. Tal y como se utiliza en la presente memoria, la tecnología de modificación en superficie utiliza una combinación de modelado molecular, análisis estadístico y mutagénesis para alterar las superficies no CDR de las regiones variables del anticuerpo para que se asemejen a las superficies de anticuerpos  
35 conocidos del hospedante diana. La tecnología de injerto de CDR implica reemplazar las regiones determinantes de la complementariedad de, por ejemplo, un anticuerpo

de ratón, en un dominio marco humano, por ejemplo, véase el documento WO 92/22653. Los anticuerpos quiméricos humanizados tienen, preferiblemente, regiones constantes y regiones variables aparte de las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) obtenidas sustancial o exclusivamente a partir de las correspondientes regiones del anticuerpo humano y las CDR obtenidas sustancial o exclusivamente a partir de un mamífero distinto de un ser humano.

Las estrategias y métodos para la modificación en superficie de los anticuerpos, y otros métodos para reducir la inmunogenicidad de los anticuerpos en un hospedante diferente, están descritos en la patente de EEUU 5.639.641, que se incorpora en la presente memoria en su totalidad como referencia. Los anticuerpos se pueden humanizar utilizando varias técnicas diferentes incluido el injerto de CDR (EP 0 239 400; WO 91/09967; patentes de EEUU nº 5.530.101 y 5.585.089), enchapado o modificación en superficie (EP 0 592 106; EP 0 519 596; Padlan E. A., 1991, *Molecular Immunology* **28**(4/5): 489-498; Studnicka G. M. et al., 1994, *Protein Engineering*, **7**(6): 805-814; Roguska M.A. et al., 1994, *PNAS*, **91**: 969-973), arrastre de la cadena (patente de EE.UU. nº 5.565.332), e identificación de residuos flexibles (documento del PCT/US 2008/074381). Los anticuerpos humanos se pueden obtener por una variedad de métodos conocidos en la técnica incluidos los métodos de exposición en fagos. Véanse también las patentes de EEUU nº 4.444.887, 4.716.111, 5.545.806 y 5.814.318; y las publicaciones de solicitudes de patentes internacionales números WO 98/46645, WO 98/50433, WO 98/24893, WO 98/16654, WO 96/34096, WO 96/33735 y WO 91/10741 (dichas referencias se incorporan como referencia en su totalidad).

Los anticuerpos anti-CD38 de la combinación farmacéutica de la presente invención son anticuerpos humanizados que reconocen CD38 y destruyen células CD38<sup>+</sup> por apoptosis, ADCC y CDC. En una realización adicional, los anticuerpos humanizados de la invención son capaces de destruir dichas células CD38<sup>+</sup> por apoptosis incluso en ausencia de células del estroma o de citocinas obtenidas del estroma.

Una realización preferida de dicho anticuerpo humanizado es un anticuerpo humanizado 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 o 38SB39, o uno de sus fragmentos que se unen al epítipo.

Las CDR de los anticuerpos 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 y 38SB39 se identifican por modelado y se han predicho sus estructuras moleculares. Por lo tanto, en una realización, esta invención proporciona anticuerpos humanizados o sus fragmentos que se unen al epítipo que comprenden una o más CDR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las SEQ ID

NOS: 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, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36. En una realización preferida, se proporciona una versión humanizada de 38SB13, que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 1, 2 y 3, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 4, 5 y 6. En otra realización preferida, se proporciona una versión humanizada de 38SB18, que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 7, 8 y 9, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 10, 11 y 12. En otra realización preferida, se proporciona una versión humanizada de 38SB19, que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 13, 14 y 15, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 16, 17 y 18. En otra realización preferida, se proporciona una versión humanizada de 38SB30, que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 19, 20 y 21, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 22, 23 y 24. En otra realización preferida, se proporciona una versión humanizada de 38SB31, que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 25, 26 y 27, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 28, 29 y 30. En otra realización

preferida, se proporciona una versión humanizada de 38SB39, que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las

5 SEQ ID NOS: 31, 32 y 33, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 34, 35 y 36.

En una realización, esta invención proporciona anticuerpos humanizados o fragmentos de los mismos que comprenden una  $V_H$  que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de las SEQ ID NOS: 66 y 72. En una realización

10 preferida, se proporciona un anticuerpo humanizado 38SB19 que comprende una  $V_H$  que tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 66. En otra realización preferida, se proporciona un anticuerpo humanizado 38SB31 que comprende una  $V_H$  que tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ

15 ID NO: 72.

En otra realización, esta invención proporciona anticuerpos humanizados o fragmentos de los mismos que comprenden una  $V_L$  que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de las SEQ ID NOS: 62, 64, 68 y 70. En una realización preferida, se proporciona un anticuerpo humanizado 38SB19 que

20 comprende una  $V_L$  que tiene una secuencia de aminoácidos elegida del grupo de las SEQ ID NOS: 62 y 64. En otra realización preferida, se proporciona un anticuerpo humanizado 38SB31 que comprende una  $V_L$  que tiene una secuencia de aminoácidos elegida del grupo de las SEQ ID NOS: 68 y 70.

Cada una de las versiones humanizadas de los anticuerpos 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 y 38SB39 se ha demostrado que son particularmente

25 ventajosas como agente antitumoral. La preparación, propiedades físicas y beneficiosas propiedades farmacológicas del mismo se describen en WO 2008/047242, que se incorpora como referencia aquí en su totalidad. De manera general, la dosis usada para el tratamiento en seres humanos, que dependen de factores

30 característicos del sujeto a tratar, están entre 1 y 150 mg/kg administrados por vía oral o entre 1 y 150 mg/kg administrados por vía intravenosa.

Vincristina (nombre comercial, Oncovin®), también conocido como leucocristina, es un alcaloide de la vinca usado para tratar el cáncer, que incluye leucemia, linfoma, cáncer de mama y de pulmón. Vincristina es un inhibidor mitótico, que se une a

35 dímeros de tubulina e inhibe el montaje de estructuras microtubulares (por ejemplo, el

huso mitótico). La inhibición del montaje del huso mitótico lleva a un bloqueo del ciclo celular en la metafase. Vincristina se administra normalmente por vía intravenosa.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD38 en combinación con al menos vincristina. Ya que la actividad de los productos depende de la dosis usada, es por ello posible usar menor dosis e incrementar la actividad mientras decrece el fenómeno de la toxicidad. La eficacia mejorada de una combinación de acuerdo con la invención puede demostrarse mediante la determinación de la sinergia terapéutica. Una combinación manifiesta la sinergia terapéutica si es terapéuticamente superior al mejor agente del estudio usado individualmente a su máxima dosis tolerada o a su mayor dosis ensayada cuando no puede alcanzarse la toxicidad en la especie animal.

Esta eficacia puede ser cuantificada, por ejemplo, mediante el  $\log_{10}$  de la destrucción celular, que se determina de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\log_{10} \text{ de la destrucción celular} = T - C (\text{días}) / 3,32 \times T_d$$

en la que T-C representa el retraso del crecimiento tumoral, que es el tiempo medio en días para los tumores del grupo tratado (T) y los tumores del grupo de referencia (C) que han alcanzado un valor predeterminado (1 g por ejemplo), y  $T_d$  representa el tiempo en días necesario para que se duplique el volumen del tumor en los animales de referencia [T.H. Corbett et al., *Cancer*, **40**, ; 2660-2680 (1977); F.M. Schabel et al., *Cancer Drug Development, Part B, Methods in Cancer Research*, **17**: 3-51, Nueva York, Academic Press Inc. (1979)]. Un producto se considera que es activo si el  $\log_{10}$  de destrucción celular es mayor o igual que 0,7. Un producto se considera que es muy activo si el  $\log_{10}$  de destrucción celular es mayor o igual que 2,8.

La combinación manifestará sinergia terapéutica cuando el  $\log_{10}$  de la destrucción celular sea mayor que el valor del  $\log_{10}$  de destrucción celular del mejor constituyente administrado individualmente a su máxima dosis tolerada o a su mayor dosis ensayada.

La eficacia de las combinaciones en tumores sólidos se puede determinar experimentalmente de la siguiente manera:

Los animales sometidos al experimento, generalmente ratones, son injertados por vía subcutánea bilateralmente con 30 a 60 mg de un fragmento de tumor en el día 0. Los animales que llevan tumores se basan de forma aleatoria en el tamaño de su tumor antes de ser sometidos a varios tratamientos y controles. La quimioterapia comienza cuando los tumores han alcanzado un tamaño predeterminado después de injertar, dependiendo del tipo de tumor, y los animales se observan todos los días. Los diferentes grupos animales se pesan diariamente durante el tratamiento hasta que se

alcanza la máxima pérdida de peso y, posteriormente, ha tenido lugar la completa recuperación del peso. Los grupos se pesan después una o dos veces por semana hasta el final de la prueba.

Los tumores se miden 1 o 5 veces por semana, dependiendo del tiempo de duplicación del tumor, hasta que el tumor alcanza aproximadamente 2 g, o hasta que el animal muere (si esto ocurre antes de que el tumor alcance 2 g). Los animales se someten a la necropsia inmediatamente después de la eutanasia o muerte.

La actividad antitumoral se determina de acuerdo con los diferentes parámetros registrados.

Los resultados obtenidos con combinaciones de hu38SB19 y vincristina usadas a su dosis óptima se indican a continuación como ejemplos.

La presente invención también se refiere, por consiguiente, a las composiciones farmacéuticas que contienen las combinaciones según la invención.

Los constituyentes de los que está compuesta la combinación pueden administrarse simultáneamente, semi-simultáneamente, por separado o espaciados a lo largo de un período de tiempo de manera que se obtenga la máxima eficacia de la combinación; para cada administración es posible variar su duración desde una administración rápida hasta una perfusión continua.

Como resultado, para el propósito de la presente invención, las combinaciones no se limitan exclusivamente a aquellas que se obtienen por asociación física de los constituyentes, sino también a aquellas que permiten una administración por separado, que puede ser simultánea o espaciada a lo largo de un período de tiempo.

Las composiciones de acuerdo con la invención son, preferentemente, composiciones que pueden administrarse por vía parental. Sin embargo, estas composiciones pueden administrarse por vía oral, subcutánea o intraperitoneal en el caso de terapias locales localizadas.

Las composiciones para administración parenteral consisten generalmente en soluciones o suspensiones estériles, farmacéuticamente aceptables, que pueden prepararse opcionalmente según se requiera en el momento de su utilización. Para la preparación de soluciones o suspensiones no acuosas, pueden utilizarse aceites vegetales naturales, tales como aceite de oliva o aceite de sésamo o vaselina líquida, o ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Las soluciones acuosas estériles pueden consistir en una solución del producto en agua. Las soluciones acuosas son adecuadas para la administración intravenosa siempre que se ajuste apropiadamente el pH y la solución se prepare isotónica, por ejemplo, con una cantidad suficiente de cloruro sódico o glucosa. La esterilización puede llevarse a cabo

mediante calor o por cualquier otro medio que no afecte desfavorablemente a la composición. Las combinaciones pueden adquirir también la forma de liposomas o la forma de una asociación con vehículos como ciclodextrinas o polietilenglicoles.

Las composiciones para administración oral, subcutánea o intraperitoneal son, 5 preferiblemente, suspensiones o soluciones acuosas.

En las combinaciones según la invención, cuya aplicación de los constituyentes puede ser simultánea, por separado o espaciada a lo largo de un período de tiempo, es especialmente ventajosa para la cantidad de anticuerpo anti-CD38 humanizado que representa del 10 al 90% en peso de la combinación, que sea posible que este 10 contenido varíe de acuerdo con la naturaleza de la sustancia asociada, la eficacia buscada y la naturaleza del cáncer que debe tratarse.

Las combinaciones de acuerdo con la invención son especialmente útiles en el tratamiento de varios tipos de cánceres incluidos (pero sin limitarse a ellos) los siguientes: carcinomas y adenocarcinomas, que incluyen los de vejiga, mama, colon, 15 cabeza y cuello, próstata, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, estómago, cérvix, tiroide y piel, e incluidos carcinoma escamoso; tumores hematopoyéticos de trazado linfático, incluidos mieloma múltiple, leucemia, leucemia linfocítica (o linfática) aguda y crónica, leucemia linfoblástica aguda y crónica, linfoma de célula B, linfoma de célula T, linfoma no-Hodgking (por ejemplo, linfoma de Burkitt); tumores hematopoyéticos de 20 trazado mieloide, incluidos leucemias mielógenas (mieloide y mielocítica) agudas y crónicas, y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimatoso, incluidos fibrosarcoma, osteosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluidos astrocitoma, neuroblastoma, glioma, y schwannomas; y otros tumores, incluidos melanoma, teratocarcinoma, xeroderma pigmentoso, 25 queratoacantoma, y seminoma, y otros cánceres todavía por ser determinados en los que se expresa el CD38. Son principalmente útiles para tratar la leucemia, linfoma y cánceres resistentes a los agentes antitumorales normalmente usados como los anticuerpos anti-CD38 de la invención tienen un único mecanismo de acción.

Por ello, la invención abarca también el uso de las anteriores combinaciones 30 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Ejemplo:

En este ejemplo, la eficacia de una combinación anticuerpo anti-CD38/vincristina de la invención para la inhibición del crecimiento del tumor se demostró in vivo.

El modelo de tumor seleccionado era una estirpe celular de leucemia linfoblástica aguda de célula T (T-ALL) humana trasplantable, DND-41, implantada en ratones SCID.

5 El Hu38SB19 se formuló en solución salina de tampón fosfato sin  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ , pH 7,4. El Hu38SB19 se administró por vía intravenosa en días 18, 21, 24 y 27 después de la implantación del tumor.

La vincristina se formuló en glucosa al 5% en agua. La vincristina se administró por vía intravenosa simultáneamente a hu38SB19 en días 18, 21, 24 y 27 después de la implantación del tumor.

10 Los resultados del experimento se informan en la Tabla 1.

Tiempo para duplicar el tumor = 3,4 días.

Se han utilizado los siguientes puntos finales:

- La toxicidad se declaró a dosis que inducían  $\geq 20\%$  de pérdida de peso corporal o  $\geq 10\%$  de muerte por el medicamento,
- 15 • La eficacia antitumor se determinó calculando el  $\log_{10}$  de destrucción celular =  $(T-C)/[3,32 \times (\text{tiempo de duplicación del tumor en días})]$  (T significa el tiempo medio de los ratones tratados para alcanzar 750 mg y C el tiempo medio (26,9 días) del ratón de referencia para alcanzar el mismo tamaño; los supervivientes sin tumor se excluyen de estos cálculos y se tabulan aparte). No se declaró actividad antitumoral para log de destrucción celular  $< 0,7$ , y el tratamiento se declaró muy activo para log de destrucción celular  $\geq 2,8$
- Supervivientes sin tumores (TFS, en inglés): corresponde a una completa regresión por debajo del límite de palpación (63 mg) para la duración total del estudio ( $>100$  días después del último tratamiento).
- 25 • Sinergia terapéutica: una combinación tiene sinergismo terapéutico si es más activa que el mejor agente individual del estudio (en al menos un log de destrucción celular de 1).

La toxicidad de vincristina sola se observó a una dosis de 1,3 mg/kg/inyección, con una pérdida de peso corporal del 25,2% en el punto más bajo en el día 27, es decir, por encima del umbral del 20%. La más elevada dosis no tóxica (HNTD, en inglés) para vincristina era de 0,8 mg/kg/inyección (dosis total inyectada = 3,2 mg/kg). También se encontró que la dosis de 0,8 mg/kg/inyección era muy activa con un log de destrucción celular de 4,4. La dosis inferior de 0,3 mg/kg/inyección permanecía activa con log de destrucción celular de 1,4.

35

22

En cuanto al hu38SB19, el producto será bien tolerado a una dosis de 40 mg/kg/inyección. No se observó ninguna toxicidad, que pueda explicarse por la falta de reactividad cruzada de los anticuerpos con CD38 de murino. El log de destrucción celular era de 0,5, que indicaba que el hu38DB19 no era activo en estas condiciones.

- 5 La combinación de vincristina a 1,3 mg/kg/inyección y el hu38SB19 a 40 mg/kg/inyección era tóxica, con 24,6 % de pérdida de peso corporal en el punto más bajo el día 27, es decir, muy similar a la que se observó con vincristina sola a la misma dosis. Se consideró que la dosis de 0,8 mg/kg/inyección de vincristina con 40 mg/kg/inyección de hu38SB19 era el HNTD. De forma extraordinaria, esta dosis
- 10 presentaba 5/6 TFS al final del estudio (día 160). Del mismo modo, a una dosis menor de 0,5 mg/kg/inyección de vincristina con 40 mg/kg/inyección del hu38SB19, se recuperaron 5/6 TFS el día 160 después de la implantación del tumor. En ambas dosis de igual toxicidad de vincristina sola no se registraron TFS. Concluimos que esta combinación muestra un sinergismo terapéutico.

Tabla I: Combinación de hu38SB19 y vincristina frente a DND-41 de leucemia linfoblástica aguda avanzada en células T humanas implantada en ratones SCID.

| Dosis en mg/kg/inyección (dosis total) | agente, ruta     | Plan de administración en días | Muerte por el medicamento | % BWC en el punto más bajo (día) | T-C en días (750 mg) | log <sub>10</sub> de destrucción celular alta | TFS día 160 | Comentarios        |
|----------------------------------------|------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------|-------------|--------------------|
| hu38SB19 IV 40,0 (160,0)               | vincristina IV - | 18, 21, 24, 27                 | 0/6                       | -2,1 (19)                        | 6,1                  | 0,5                                           | 0/6         | HDT- Inactivo      |
| -                                      | 1,3 (5,2)        | 18, 21, 24, 27                 | 0/6                       | -25,2 (27)                       | -                    | -                                             | -           | Tóxico (-25 % BWC) |
| -                                      | 0,8 (3,2)        |                                | 0/6                       | -10,4 (30)                       | 49,6                 | 4,4                                           | 0/6         | HNTD - Muy activo  |
| -                                      | 0,5 (2,0)        |                                | 0/6                       | -5,3 (31)                        | 43.3                 | 3,8                                           | 0/6         | Muy activo         |
| -                                      | 0,3 (1,2)        |                                | 0/6                       | -0,4 (19)                        | 15,6                 | 1,4                                           | 0/6         | Activo             |
| 40,0 (160,0)                           | 1,3 (5,2)        | 18, 21, 24, 27                 | 0/6                       | -24,6 (27)                       | -                    | -                                             | -           | Tóxico (-25 % BWC) |
| 40,0 (160,0)                           | 0,8 (3,2)        |                                | 0/6                       | -12,2 (23)                       | 22,5                 | 2,0                                           | 5/6         | HNTD – Muy activo  |
| 40,0 (160,0)                           | 0,5 (2,0)        |                                | 0/6                       | -2,6 (23)                        |                      |                                               | 5/6         | Muy activo         |
| 40,0 (160,0)                           | 0,3 (1,2)        |                                | 0/6                       | -3,7 (31)                        |                      |                                               | 0/6         | Activo             |

Tiempo para duplicar el tumor = 3,4 días. Tamaño medio del tumor al principio de la terapia = 124-136 mg. Tiempo para que el tumor de referencia medio alcance 750 mg = 26,9 días. BWC = cambio de peso corporal, T-C = retraso en el crecimiento del tumor, HNTD = mayor dosis no tóxica, HDT = la dosis más elevada ensayada, TFS = supervivientes sin tumor, IV=intravenoso; Formulaciones: hu38SB19 = solución salina de tampón fosfato sin Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup>, pH 7,4, vincristina = glucosa al 5 % en agua.

23

### REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y al menos vincristina, en la que dicho anticuerpo  
5 puede destruir una célula CD38<sup>+</sup> por apoptosis, citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

2. La combinación de la reivindicación 1, en la que dicho anticuerpo es un  
10 anticuerpo humanizado.

3. La combinación de la reivindicación 2, en la que dicho anticuerpo comprende uno o más regiones determinantes de la complementariedad que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las SEQ ID NOS: 1,  
15 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, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36.

4. La combinación de la reivindicación 3, en la que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que  
20 dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos, representada por la SEQ ID NO: 66, y dicha cadena pesada comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 13, 14 y 15, y en la que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de SEQ ID NOS: 62 y 64, y  
25 dicha cadena ligera comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 16, 17 y 18.

5. La combinación de la reivindicación 3, en la que dicho anticuerpo  
30 comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos, representada por la SEQ ID NO: 72 y dicha cadena pesada comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 25, 26 y 27, y en la que dicha cadena ligera tiene una  
35 secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de las SEQ ID NOS: 68 y 70, y dicha cadena ligera comprende tres regiones secuenciales determinantes de la

complementariedad que tienen secuencias de aminoácidos representadas por la SEQ ID NOS: 28, 29 y 30.

6. El uso de un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 para la  
5 preparación de una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

7. El uso de la reivindicación 6, en el que dicho anticuerpo es un anticuerpo humanizado.

10

8. El uso de la reivindicación 7 en el que dicho anticuerpo comprende una o más regiones determinantes de la complementariedad que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por la SEQ ID NOS: 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, 30, 31,  
15 32, 33, 34, 35 y 36.

9. El uso de la reivindicación 8 en el que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en el que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 66, y  
20 dicha cadena pesada comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 13, 14 y 15, y en la que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de SEQ ID NOS: 62 y 64, y dicha cadena ligera comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que  
25 tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 16, 17 y 18.

10. El uso de la reivindicación 8 en el que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en el que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 72 y  
30 dicha cadena pesada comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 25, 26 y 27, y en la que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de las SEQ ID NOS: 68 y 70, y dicha cadena ligera comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad  
35 que tienen secuencias de aminoácidos representadas por la SEQ ID NOS: 28, 29 y 30.

27

FR2008-112.ST251  
LISTA DE SECUENCIAS

<110> SANOFI-AVENTIS  
<120> COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN  
ESPECÍFICAMENTE CD38 Y VINCRISTINA  
<130> FR2008-112  
<160> 80  
<170> PatentIn versión 3.3  
<210> 1  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 1  
Ser Tyr Gly Met Asn  
1 5

<210> 2  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 2  
Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys  
1 5 10 15

Gly

<210> 3  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 3  
Arg Gly Phe Ala Tyr  
1 5

<210> 4  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 4  
Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr Gly Asn Gly Phe Met Asn  
1 5 10 15

<210> 5  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 5  
Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
1 5

<210> 6  
<211> 9  
<212> PRT

28

FR2008-112.ST251

<213> Mus sp.

<400> 6

Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Phe Thr  
1 5

<210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 7

Asn Ser Gly Met Asn  
1 5

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 8

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys  
1 5 10 15

Gly

<210> 9

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 9

Arg Gly Phe Val Tyr  
1 5

<210> 10

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 10

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr Gly Asn Ser Phe Leu Lys  
1 5 10 15

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 11

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 12

Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Tyr Thr

FR2008-112.ST251

Ser Tyr Thr Leu Ser  
1 5

<210> 26  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 26

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

Gly

<210> 27  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 27

Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe  
1 5

<210> 28  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 28

Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala Val Ala  
1 5 10

<210> 29  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 29

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr  
1 5

<210> 30  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 30

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr  
1 5

<210> 31  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 31

Asn Phe Gly Met His  
1 5

<210> 32

<211> 17  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 32

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

Gly

<210> 33  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 33

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

<210> 34  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 34

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala  
1 5 10

<210> 35  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 35

Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser  
1 5

<210> 36  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 36

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr  
1 5

<210> 37  
<211> 336  
<212> ADN  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(336)

<400> 37  
aac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct ctt ggg  
Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

48

cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gaa agt gtt gag att tat  
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr

96

FR2008-112.ST251

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 20                                                              | 25  | 30  |     |
| ggc aat ggt ttt atg aac tgg ttc cag cag aaa cca gga cag cca ccc |     |     | 144 |
| Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro |     |     |     |
| 35                                                              | 40  | 45  |     |
| aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc |     |     | 192 |
| Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala |     |     |     |
| 50                                                              | 55  | 60  |     |
| agg ttc agt ggc agt ggg tct agg aca gag ttc acc ctc acc att gat |     |     | 240 |
| Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp |     |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt caa caa att aat |     |     | 288 |
| Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn |     |     |     |
| 85                                                              | 90  | 95  |     |
| gag gat cca ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg |     |     | 336 |
| Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg |     |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |     |

<210> 38  
<211> 112  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 38

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

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

Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
50 55 60

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

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn  
85 90 95

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

<210> 39  
<211> 336  
<212> ADN  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(336)

<400> 39

gac att gta ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg  
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gag agt gtt gct att tat  
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr  
96

FR2008-112.ST251

| 20                                                                                                                                 | 25  | 30  |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| ggc aat agt ttt ctg aaa tgg ttc cag cag aaa ccg gga cag cca ccc<br>Gly Asn Ser Phe Leu Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro | 35  | 40  | 45  |
| 144                                                                                                                                |     |     |     |
| aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc<br>Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala | 50  | 55  | 60  |
| 192                                                                                                                                |     |     |     |
| agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc acc att aat<br>Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn | 65  | 70  | 75  |
| 240                                                                                                                                |     |     |     |
| cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt cag caa att aat<br>Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn | 85  | 90  | 95  |
| 288                                                                                                                                |     |     |     |
| gag gat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg<br>Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg | 100 | 105 | 110 |
| 336                                                                                                                                |     |     |     |

<210> 40  
<211> 112  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 40

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

<210> 41  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(324)

<400> 41

|                                                                                                                                    |   |   |    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|----|----|
| gac att gtg atg gcc cag tct cac aaa ttc atg tcc aca tca gtt gga<br>Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly | 1 | 5 | 10 | 15 |
| 48                                                                                                                                 |   |   |    |    |
| gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg agt act gtt<br>Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val |   |   |    |    |
| 96                                                                                                                                 |   |   |    |    |

35

FR2008-112.ST251

|                                                                 |     |    |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|----|-----|
| 20                                                              | 25  | 30 |     |
| gtg gcc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cga ctg att |     |    | 144 |
| Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile |     |    |     |
| 35                                                              | 40  | 45 |     |
| tac tcg gca tcc tat cgg tat att gga gtc cct gat cgc ttc act ggc |     |    | 192 |
| Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly |     |    |     |
| 50                                                              | 55  | 60 |     |
| agt gga tct ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc agt gtg cag gct |     |    | 240 |
| Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala |     |    |     |
| 65                                                              | 70  | 75 | 80  |
| gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa cat tat agt cct ccg tac |     |    | 288 |
| Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr |     |    |     |
| 85                                                              | 90  | 95 |     |
| acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg                 |     |    | 324 |
| Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg                 |     |    |     |
| 100                                                             | 105 |    |     |

<210> 42  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.  
 <400> 42

Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly  
 1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala  
 65 70 75 80

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

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

<210> 43  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Mus sp.

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(324)

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| <400> 43                                                        |    |
| gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ttg tcc aca tca gtt gga | 48 |
| Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly |    |
| 1 5 10 15                                                       |    |
| gac agg gtc agt atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg gtt act gct | 96 |
| Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala |    |

## FR2008-112.ST251

| 20                                                              | 25  | 30 |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|----|-----|
| gtt gcc tgg ttt caa cag aaa cca gga caa tct cca aaa cta ctg att |     |    | 144 |
| Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile |     |    |     |
| 35                                                              | 40  | 45 |     |
| tat tcg gca tcc cac cgg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc |     |    | 192 |
| Tyr Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly |     |    |     |
| 50                                                              | 55  | 60 |     |
| agt gga tct ggg aca gat ttc act ttc acc atc atc agt gtg cag gct |     |    | 240 |
| Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala |     |    |     |
| 65                                                              | 70  | 75 | 80  |
| gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt caa caa cat tat act act ccc acg |     |    | 288 |
| Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr |     |    |     |
| 85                                                              | 90  | 95 |     |
| acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gac ttc aga cgg                 |     |    | 324 |
| Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg                 |     |    |     |
| 100                                                             | 105 |    |     |

<210> 44  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.

<400> 44

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly  
 1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala  
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr  
 85 90 95

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

<210> 45  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Mus sp.

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(324)

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| <400> 45                                                        |    |
| gac act gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ata tcc aca tca gtt gga | 48 |
| Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly |    |
| 1 5 10 15                                                       |    |

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gtt gtg ggt agt gct | 96 |
| Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala |    |

37

FR2008-112.ST251

| 20                                                              | 25  | 30 |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|----|-----|
| gta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg caa tct cct aaa cta ctg att |     |    | 144 |
| Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile |     |    |     |
| 35                                                              | 40  | 45 |     |
| tac tgg gca tcc acc cgg cac act gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc |     |    | 192 |
| Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly |     |    |     |
| 50                                                              | 55  | 60 |     |
| agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc att agc aat gtg cag tct |     |    | 240 |
| Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser |     |    |     |
| 65                                                              | 70  | 75 | 80  |
| gaa gac ttg gca gat tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat ccg tac |     |    | 288 |
| Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr |     |    |     |
| 85                                                              | 90  | 95 |     |
| acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg                 |     |    | 324 |
| Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg                 |     |    |     |
| 100                                                             | 105 |    |     |

<210> 46  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 46

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

<210> 47  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(324)

<400> 47

|                                                                 |  |    |
|-----------------------------------------------------------------|--|----|
| gac att gtg atg acc cag tct caa aaa ttc atg tcc aca tca gta gga |  | 48 |
| Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly |  |    |
| 1 5 10 15                                                       |  |    |
| gac agg gtc agc gtc acc tgc aag gcc agt cag aat gtg ggt act aat |  | 96 |
| Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn |  |    |

FR2008-112.ST251

|                                                                 |     |    |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|----|-----|
| 20                                                              | 25  | 30 |     |
| gtt gcc tgg tat caa cac aaa cca gga caa tcc cct aaa ata atg att |     |    | 144 |
| Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile |     |    |     |
| 35                                                              | 40  | 45 |     |
| tat tcg gcg tcc tcc cgg tac agt gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc |     |    | 192 |
| Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly |     |    |     |
| 50                                                              | 55  | 60 |     |
| agt gga tct ggg aca ctt ttc act ctc acc atc aac aat gtg cag tct |     |    | 240 |
| Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser |     |    |     |
| 65                                                              | 70  | 75 | 80  |
| gaa gac ttg gca gag tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat cct ctc |     |    | 288 |
| Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu |     |    |     |
| 85                                                              | 90  | 95 |     |
| acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg                 |     |    | 324 |
| Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg                 |     |    |     |
| 100                                                             | 105 |    |     |

<210> 48  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Mus sp.  
  
<400> 48

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

<210> 49  
<211> 342  
<212> ADN  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(342)

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| <400> 49                                                        |    |
| cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag | 48 |
| Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu |    |
| 1 5 10 15                                                       |    |
| aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ctc aca agc tac | 96 |
| Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr |    |

FR2008-112.ST251

| 20                                                                                                                                                | 25 | 30 |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|-----|
| gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg<br>Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met<br>35 40 45    |    |    | 144 |
| ggc tgg ata aac acc tac act gga gaa cca aca tat gct gat gac ttt<br>Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe<br>50 55 60    |    |    | 192 |
| aag gga cgt ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc ttt<br>Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe<br>65 70 75 80 |    |    | 240 |
| ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt<br>Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys<br>85 90 95    |    |    | 288 |
| gta aga cgc ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc act gtc<br>Val Arg Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val<br>100 105 110 |    |    | 336 |
| tct gca<br>Ser Ala                                                                                                                                |    |    | 342 |

<210> 50  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> Mus sp.

<400> 50

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

<210> 51  
 <211> 342  
 <212> ADN  
 <213> Mus sp.

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(342)

40

FR2008-112.ST251

<400> 51  
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48  
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15  
aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca aac tct 96  
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser  
20 25 30  
gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144  
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met  
35 40 45  
ggc tgg ata aac acc tac act gga gag ccg aca tat gct gat gac ttc 192  
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe  
50 55 60  
aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc tct gcc tat 240  
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr  
65 70 75 80  
ttg cag atc agt aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288  
Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys  
85 90 95  
gca aga agg ggt ttt gtt tac tgg ggc caa ggg act ctg gta act gtc 336  
Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
100 105 110  
tct gca 342  
Ser Ala

<210> 52  
<211> 114  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 52  
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15  
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser  
20 25 30  
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met  
35 40 45  
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys  
85 90 95  
Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
100 105 110  
Ser Ala

<210> 53

41

FR2008-112.ST251

<211> 360  
<212> ADN  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(360)

<400> 53  
cag gtt cag ctc cag cag tct ggg gct gag ctg gca aga cct ggg act 48  
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Thr  
1 5 10 15  
tca gtg aag ttg tcc tgt aag gct tct ggc tac acc ttt act gac tac 96  
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30  
tgg atg cag tgg gta aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gag tgg att 144  
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
ggg act att tat cct gga gat ggt gat act ggg tac gct cag aag ttc 192  
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
aag ggc aag gcc aca ttg act gcg gat aaa tcc tcc aaa aca gtc tac 240  
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
atg cac ctc agc agt ttg gct tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288  
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
gca aga ggg gat tac tac ggt agt aat tct ttg gac tat tgg ggt caa 336  
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110  
gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 360  
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 54  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 54  
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Thr  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30  
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln  
Página 15

92

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
115120

<210> 55  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(357)

<400> 55

cag gtc cag tta cag caa tct gga cct gaa ctg gtg agg cct ggg gcc

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

151015

48

tca gtg aag att tcc tgc aaa act tct ggc tac gca ttc agt ggc tcc

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Gly Ser

202530

96

tgg atg aac tgg gtg aag cag agg cct gga cag ggt cta gag tgg att

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

354045

144

gga cgg att tat ccg gga gat gga gat atc att tac aat ggg aat ttc

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe

505560

192

agg gac aag gtc aca ctg tct gca gac aaa tcc tcc aac aca gcc tac

Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65707580

240

atg cag ctc agc agc ctg acc tct gtg gac tct gcg gtc tat ttt tgt

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

859095

288

tcg aga tgg ggg aca ttt acg ccg agt ttt gac tat tgg ggc caa ggc

Ser Arg Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100105110

336

acc act ctc aca gtc tcc tca

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

357

<210> 56  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 56

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

151015

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Gly Ser

202530

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

354045

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe

505560

Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr



35

40

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

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

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

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

Leu Thr Val Ser Ser  
115

<210> 59  
<211> 360  
<212> ADN  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(360)

|                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 59                                                        |     |
| aat gta cag ctg gta gag tct ggg gga ggc tta gtg cag cct gga ggg | 48  |
| Asn Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly |     |
| 1 5 10 15                                                       |     |
| tcc cgg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt aac ttt | 96  |
| Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe |     |
| 20 25 30                                                        |     |
| gga atg cac tgg gtt cgt cag gct cca gag aag ggt ctg gag tgg gtc | 144 |
| Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val |     |
| 35 40 45                                                        |     |
| gca tac att cgt agt ggc agt ggt acc atc tac tat tca gac aca gtg | 192 |
| Ala Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val |     |
| 50 55 60                                                        |     |
| aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat ccc aag aac acc ctg ttc | 240 |
| Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe |     |
| 65 70 75 80                                                     |     |
| ctg caa atg acc agt cta agg tct gag gac acg gcc atg tat tac tgt | 288 |
| Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys |     |
| 85 90 95                                                        |     |
| gca aga tcc tac tat gat ttc ggg gcc tgg ttt gct tac tgg ggc caa | 336 |
| Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln |     |
| 100 105 110                                                     |     |
| ggg act ctg gtc act gtc tct gca                                 | 360 |
| Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala                                 |     |
| 115 120                                                         |     |

<210> 60  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Mus sp.

<400> 60

Asn Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
Página 18

FR2008-112.ST251

1 5 10 15

Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe  
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
115 120

```
<210> 61
<211> 324
<212> ADN
<213> Homo sapiens
```

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(324)

|       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <400> | 61  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| gat   | atc | gta | atg | acc | cag | tcc | cac | ctg | agt | atg | agt | acc | tcc | ctg | gga | 48  |
| Asp   | Ile | Val | Met | Thr | Gln | Ser | His | Leu | Ser | Met | Ser | Thr | Ser | Leu | Gly |     |
| 1     |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| gat   | cct | gtg | tca | atc | act | tgc | aag | gcc | tca | cag | gat | gtg | agc | acc | gtc | 96  |
| Asp   | Pro | Val | Ser | Ile | Thr | Cys | Lys | Ala | Ser | Gln | Asp | Val | Ser | Thr | Val |     |
|       |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |     |
| gtt   | gct | tg  | tat | cag | cag | aag | ccc | ggg | caa | tca | ccc | aga | cgt | ctc | atc | 144 |
| Val   | Ala | Trp | Tyr | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly | Gln | Ser | Pro | Arg | Arg | Leu | Ile |     |
|       |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |     |
| tac   | tca | gca | tca | tac | cgt | tac | atc | ggg | gtg | cct | gac | cga | ttt | act | ggc | 192 |
| Tyr   | Ser | Ala | Ser | Tyr | Arg | Tyr | Ile | Gly | Val | Pro | Asp | Arg | Phe | Thr | Gly |     |
|       | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |
| tct   | ggc | gct | ggc | aca | gat | ttc | acc | ttt | aca | att | agt | tcc | gtc | cag | gcc | 240 |
| Ser   | Gly | Ala | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr | Phe | Thr | Ile | Ser | Ser | Val | Gln | Ala |     |
| 65    |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |
| gaa   | gac | ctg | gcc | gtg | tac | tac | tgc | cag | cag | cac | tac | agt | ccc | cca | tac | 288 |
| Glu   | Asp | Leu | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | Gln | Gln | His | Tyr | Ser | Pro | Pro | Tyr |     |
|       |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |
| act   | ttc | ggg | gga | ggg | act | aag | ctc | gaa | atc | aaa | cgt |     |     |     |     | 324 |
| Thr   | Phe | Gly | Gly | Gly | Thr | Lys | Leu | Glu | Ile | Lys | Arg |     |     |     |     |     |
|       |     |     |     | 100 |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     |     |     |     |

```
<210> 62
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

FR2008-112.ST251

&lt;400&gt; 62

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

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

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

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

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala  
 65 70 75 80

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

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

&lt;210&gt; 63

&lt;211&gt; 324

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (1)..(324)

&lt;400&gt; 63

gac att gtt atg gct caa agc cat ctg tct atg agc aca tct ctg gga 48  
 Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

gat cct gtg tcc atc act tgc aaa gcc agt caa gac gtg tct aca gtt 96  
 Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val  
 20 25 30

gtt gca tgg tat caa cag aag cca ggc cag tca ccc aga cgg ctc att 144  
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile  
 35 40 45

tac tca gct tct tac cga tac atc ggg gtc cct gac aga ttt aca ggt 192  
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
 50 55 60

agt ggg gcc ggt act gac ttc act ttt act atc tca tcc gta caa gcc 240  
 Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala  
 65 70 75 80

gaa gac ctg gca gta tat tac tgc cag caa cat tat tcc cca ccc tac 288  
 Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr  
 85 90 95

aca ttc ggc ggg ggt act aag ctg gaa att aaa cgt 324  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105

&lt;210&gt; 64

&lt;211&gt; 108

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

47

<400> 64

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

<210> 65  
<211> 360  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(360)

<400> 65  
cag gta cag ctc gtt cag tcc ggc gcc gag gta gct aag cct ggt act 48  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr  
1 5 10 15  
tcc gta aaa ttg tcc tgt aag gct tcc ggg tac aca ttt aca gac tac 96  
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30  
tgg atg cag tgg gta aaa cag cgg cca ggt cag ggc ctg gag tgg att 144  
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
gga aca ata tat ccc ggc gac ggc gac aca ggc tat gcc cag aag ttt 192  
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
caa ggc aag gca acc ctt act gct gat aaa tct tcc aag act gtc tac 240  
Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
atg cat ctg tct tcc ttg gca tct gag gat agc gct gtc tat tac tgt 288  
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
gct agg ggg gac tac tat ggg tca aat tcc ctg gat tac tgg ggc cag 336  
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110  
ggc acc agt gtc acc gtg agc agc 360  
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
115 120

48

FR2008-112.ST251

<210> 66  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 66

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

<210> 67  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(324)

<400> 67

gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc acc atc tcc acc tct gtg ggc 48  
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Ile Ser Thr Ser Val Gly  
1 5 10 15  
gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtg gtg ggc tcc gcc 96  
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala  
20 25 30  
gtg gcc tgg tat cag cag aag cct ggc cag tcc cct aag ctg ctg atc 144  
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc ggc gtg cct gac cgg ttc acc ggc 192  
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60  
tcc ggc agc ggc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc 240  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser  
65 70 75 80  
gac gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac 288  
Asp Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr  
85 90 95  
acc ttt ggc ggc gga aca aag ctg gag atc aag cgt 324  
Página 22

FR2008-112.ST251  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105

<210> 68  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 68

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

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

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
 50 55 60

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

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

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

<210> 69  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(324)

<400> 69

gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc tcc atc tcc acc tcc atc ggc 48  
 Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ile Gly  
 1 5 10 15

gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtg gtg ggc tcc gcc 96  
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala  
 20 25 30

gtg gcc tgg tat cag cag aag cct ggc cag tcc cct aag ctg ctg atc 144  
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc ggc gtg cct gcc cgg ttc acc ggc 192  
 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly  
 50 55 60

tcc ggc agc ggc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc 240  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser  
 65 70 75 80

gag gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac 288  
 Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr  
 85 90 95

acc ttt ggc ggc gga aca aag ctg gag atc aag cgt 324

50

FR2008-112.ST251  
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 70  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 70

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

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

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

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

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

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

<210> 71  
<211> 351  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(351)

<400> 71  
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggc ggc gga ctg gtg aag cct ggc ggc 48  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
  
tcc ctg agg ctg tcc tgt gag gcc tcc ggc ttc acc ttc tcc tcc tac 96  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30  
  
acc ctg tcc tgg gtg agg cag acc cct ggc aag ggc ctg gag tgg gtg 144  
Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
  
gcc acc atc tcc atc ggc ggc agg tac acc tac tac cct gac tcc gtg 192  
Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60  
  
aag ggc cgg ttc acc atc tcc cgg gac aac gcc aag aac acc ctg tac 240  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80  
  
ctg cag atg aac tcc ctg aag tcc gag gac acc gcc atg tac tac tgt 288  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
  
acc cgg gac ttc aac ggc tac tcc gac ttc tgg ggc cag ggc acc aca 336  
Página 24

51

FR2008-112.ST251  
Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
100 105 110

ctg acc gtg tcc tcc  
Leu Thr Val Ser Ser  
115

351

<210> 72  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 72

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

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Val Ser Ser  
115

<210> 73  
<211> 36  
<212> ADN  
<213> Mus sp.

<400> 73  
ggaggatcca tagacagatg ggggtgtcgt tttggc

36

<210> 74  
<211> 32  
<212> ADN  
<213> Mus sp.

<400> 74  
ggaggatccc ttgaccaggc atcctagagt ca

32

<210> 75  
<211> 32  
<212> ADN  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> característica\_misc  
<222> (1)..(32)  
<223> la bases mezcladas se definen como sigue: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K=  
Página 25

52

FR2008-112.ST251

G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 75  
cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tc 32

<210> 76  
<211> 35  
<212> ADN  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> característica\_misc  
<222> (1)..(35)  
<223> la bases mezcladas se definen como sigue: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K=G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 76  
cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tcwgg 35

<210> 77  
<211> 31  
<212> ADN  
<213> Mus sp.

<220>  
<221> característica\_misc  
<222> (1)..(31)  
<223> la bases mezcladas se definen como sigue: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K=G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 77  
ggagctcgay attgtgmtsa cmcarwctmc a 31

<210> 78  
<211> 46  
<212> ADN  
<213> Mus sp.

<400> 78  
tatagagctc aagcttggat ggtgggaaga tggatacagt tgggtgc 46

<210> 79  
<211> 21  
<212> ADN  
<213> Mus sp.

<400> 79  
atggagtcac agattcaggt c 21

<210> 80  
<211> 32  
<212> ADN  
<213> Mus sp.

<400> 80  
ttttgaattc cagtaacttc aggtgtccac tc 32

53

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2009/055390

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K39/00 A61K31/00 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)  
A61K

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, Sequence Search, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                             | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | EP 1 914 242 A (SANOFI AVENTIS [FR])<br>23 April 2008 (2008-04-23)<br>page 3, line 47 - line 51<br>page 26, line 19<br>page 26, line 25 - line 33<br>-----                                                     | 1-10                  |
| X         | WO 2006/099875 A (GENMAB AS [DK]; WEERS<br>MICHEL DE [NL]; GRAUS YVO [NL]; OPRINS<br>JUDITH [N] 28 September 2006 (2006-09-28)<br>page 176, line 15 - line 29<br>page 168, line 10 - page 172, line 8<br>----- | 1-10                  |
| X         | WO 99/62526 A (MAYO FOUNDATION [US]; LUST<br>JOHN A [US]; DONOVAN KATHLEEN A [US])<br>9 December 1999 (1999-12-09)<br>claims 1,2<br>page 9, line 24 - page 10, line 2<br>-----<br>-/--                         | 1-10                  |

☒ 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 March 2010

Date of mailing of the international search report

06/04/2010

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

Rodrigo-Simón, Ana

54

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2009/055390

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                       |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Relevant to claim No. |
| A                                                    | <p>ELLIS JONATHAN H ET AL: "Engineered anti-CD38 monoclonal antibodies for immunotherapy of multiple myeloma" JOURNAL OF IMMUNOLOGY, AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 155, no. 2, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 925-937, XP002146232<br/>ISSN: 0022-1767<br/>the whole document</p> <p>-----</p>                                                                                                                                                                                                              | 1-10                  |
| A                                                    | <p>PEIPP M ET AL: "FULLY HUMAN CD38 ANTIBODIES EFFICIENTLY TRIGGER ADCC AND CDC OF MULTIPLE MYELOMA AND PLASMA CELL LEUKEMIA CELLS" INTERNET CITATION, [Online] XP002473215<br/>Retrieved from the Internet:<br/>URL: <a href="http://www.genmab.com/upload/poster_as_h_2005_monday_05-12-2005.pdf">http://www.genmab.com/upload/poster_as_h_2005_monday_05-12-2005.pdf</a><br/>[retrieved on 2008-03-18]<br/>the whole document</p> <p>-----</p>                                                                                 | 1-10                  |
| A                                                    | <p>PEIPP M ET AL: "FULLY HUMAN CD38 ANTIBODIES EFFICIENTLY TRIGGER ADCC OF MULTIPLE MYELOMA CELL LINES AND PRIMARY TUMOR CELLS" BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 106, no. 11, PART 01, 1 November 2005 (2005-11-01), page 944A, ABSTRACT NO. 3377, XP009069301<br/>ISSN: 0006-4971<br/>the whole document<br/>&amp; PEIPP M ET AL: "Fully human CD38 antibodies efficiently trigger ADCC of multiple myeloma cell lines and primary tumor cells" BIOSIS, 1 January 1900 (1900-01-01), XP002389878</p> <p>-----</p> | 1-10                  |

SS

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2009/055390

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 1914242 A                              | 23-04-2008          | AR 063488 A1               | 28-01-2009          |
|                                           |                     | AU 2007311511 A1           | 24-04-2008          |
|                                           |                     | CA 2663209 A1              | 24-04-2008          |
|                                           |                     | CL 29952007 A1             | 16-05-2008          |
|                                           |                     | CN 101616933 A             | 30-12-2009          |
|                                           |                     | CR 10679 A                 | 24-06-2009          |
|                                           |                     | EA 200970393 A1            | 30-12-2009          |
|                                           |                     | EP 2076540 A2              | 08-07-2009          |
|                                           |                     | WO 2008047242 A2           | 24-04-2008          |
|                                           |                     | KR 20090078330 A           | 17-07-2009          |
|                                           |                     | SV 2009003203 A            | 27-10-2009          |
|                                           |                     | US 2009304710 A1           | 10-12-2009          |
|                                           |                     | UY 30655 A1                | 31-05-2008          |
| WO 2006099875 A                           | 28-09-2006          | AU 2006226733 A1           | 28-09-2006          |
|                                           |                     | CA 2602375 A1              | 28-09-2006          |
|                                           |                     | EA 200702053 A1            | 28-02-2008          |
|                                           |                     | EP 1866338 A1              | 19-12-2007          |
|                                           |                     | JP 2008533977 T            | 28-08-2008          |
|                                           |                     | KR 20070116137 A           | 06-12-2007          |
|                                           |                     | US 2009148449 A1           | 11-06-2009          |
| WO 9962526 A                              | 09-12-1999          | AU 770718 B2               | 26-02-2004          |
|                                           |                     | AU 4418599 A               | 20-12-1999          |
|                                           |                     | CA 2329940 A1              | 09-12-1999          |
|                                           |                     | EP 1085882 A2              | 28-03-2001          |
|                                           |                     | JP 2003524587 T            | 19-08-2003          |

|                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(21) N° de solicitud:</p> <p>22) Fecha de solicitud:</p> <p>(30) Prioridad    (31) <b>Prioridad</b>    (32) <b>Fecha</b>    (33) <b>País</b><br/> <b>08291117.3</b>                      <b>28/11/2008</b>                      <b>EP</b></p> | <p>(51) Int Cl:                      <b>A61K 039/000</b></p> <p>(71) Solicitante(s)            <b>SANOFI</b></p> <p>(72) Inventor(es)              <b>PASCALE LEJEUNE</b><br/> <b>PATRICIA VRIGNAUD</b></p> <p>(74) Apoderado:                <b>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</b></p> |
| <p>(85) Fecha limite inicio fase nacional: 28/06/2011</p> <p>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT</p> <p>Fecha de presentación de la solicitud: 27/11/2009</p> <p>No. de solicitud PCT/IB2009/055390</p>                   | <p>(87) Publicación internacional</p> <p>Fecha: 03/06/2010</p> <p>N° publicación: <b>WO 2010/061358 A1</b></p>                                                                                                                                                                 |
| <p>(54) Titulo:    <b>COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y VINCRISTINA</b></p>                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                |

**Reivindicación(es):**

1. Una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y al menos vincristina, en la que dicho anticuerpo puede destruir una célula CD38<sup>+</sup> por apoptosis, citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).
2. La combinación de la reivindicación 1, en la que dicho anticuerpo es un anticuerpo humanizado.
3. La combinación de la reivindicación 2, en la que dicho anticuerpo comprende uno o más regiones determinantes de la complementariedad que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las SEQ ID NOS: 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, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36.
4. La combinación de la reivindicación 3, en la que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos, representada por la SEQ ID NO: 66, y dicha cadena pesada comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 13, 14 y 15, y en la que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de SEQ ID NOS: 62 y 64, y dicha cadena ligera comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 16, 17 y 18.
5. La combinación de la reivindicación 3, en la que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos, representada por la SEQ ID NO: 72 y dicha cadena pesada comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 25, 26 y 27, y en la que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de las SEQ ID NOS: 68 y 70, y dicha cadena ligera comprende tres

regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen secuencias de aminoácidos representadas por la SEQ ID NOS: 28, 29 y 30.

6. El uso de un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 para la preparación de una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
7. El uso de la reivindicación 6, en el que dicho anticuerpo es un anticuerpo humanizado.
8. El uso de la reivindicación 7 en el que dicho anticuerpo comprende una o más regiones determinantes de la complementariedad que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por la SEQ ID NOS: 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, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36.
9. El uso de la reivindicación 8 en el que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en el que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 66, y dicha cadena pesada comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 13, 14 y 15, y en la que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de SEQ ID NOS: 62 y 64, y dicha cadena ligera comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 16, 17 y 18.
10. El uso de la reivindicación 8 en el que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en el que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 72 y dicha cadena pesada comprende tres regiones secuenciales determinantes de la complementariedad que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 25, 26 y 27, y en la que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de las SEQ

57

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0046093

Bogotá D.C., Mayo 16 de 2011 - 07:34:06

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO      |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 411757905 | 13/05/2011 | 30.552.000 00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                   | Vr. LINDITARIO | Vr. CONCEPTO |
|-------|-------------------------|--------------------------------------------|----------------|--------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 571.000.00     | 571.000.00   |
|       |                         |                                            |                | \$571.000.00 |

SON: \*\*QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-065408- -00000-0000

Fecha: 2011-05-26 16:40:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 57

COLO: 007151-841-003-5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 16 de 2011 - 07:34:17



No. 11-065408- -00000-0000

Fecha: 2011-05-26 16:40:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 57

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE I

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
PAEZ DE LUZ CLEMENCIA

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 11 65408          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/IB2009/055390 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 28/06/2011        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | <b>010962</b>     |

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.

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.

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.

  
CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO  
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones  
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha \_\_\_\_\_  
adpal1 **15 JUL. 2011**

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
PAEZ DE LUZ CLEMENCIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
SANOFI

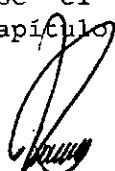
|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 11 65408          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/IB2009/055390 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 28/06/2011        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 |                   |

**010963**

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

  
CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO  
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones  
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha **15 JUL. 2011**  
adpall