



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-108197-00000-0000

Fecha: 2011-08-24 17:16:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 119

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO: **"ANTICUERPOS CONTRA LA PROTEÍNA
TWEAK HUMANA Y USOS DE LOS MISMOS"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07K 16/28**

71. SOLICITANTE: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO: **BASILEA, SUIZA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **24/08/2011**

(FORMA P 10).

PATENTE DE INVENCION ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

☐ Indicación que 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 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 (capitulo descriptivo, reivindicatorio, resume)

☒ 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 TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

☐ Indicación que se sollicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación grafica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-108197- -00000-0000

Fecha: 2011-08-24 17:16:19
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eva: 378 FASENACIONALI
Folios: 119

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: BAEHNER, Monika; KNOETGEN, Hendrik y NIEWOEHNER, Jens.

Dirección: Slevogtstrasse 24, 81379 Muenchen; Agathe-Fleissner-Weg 16, 82377 Penzberg y Schuchstrasse 15, 81477 Muenchen.

Nacionalidad o Domicilio: Alemania.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/002009

Fecha: 30/03/10

Publicación Internacional No. WO 2010/115555 A3

Fecha: 14/10/10

⑥

Título (54)

"ANTICUERPOS CONTRA LA PROTEÍNA TWEAK HUMANA Y USOS DE LOS MISMOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07K 16/28

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

02/04/09

(31) Número de Solicitud

09004905.7

⑨

Comprobante de Pago No. 11-0062697

Fecha: 28 de Junio de 2011

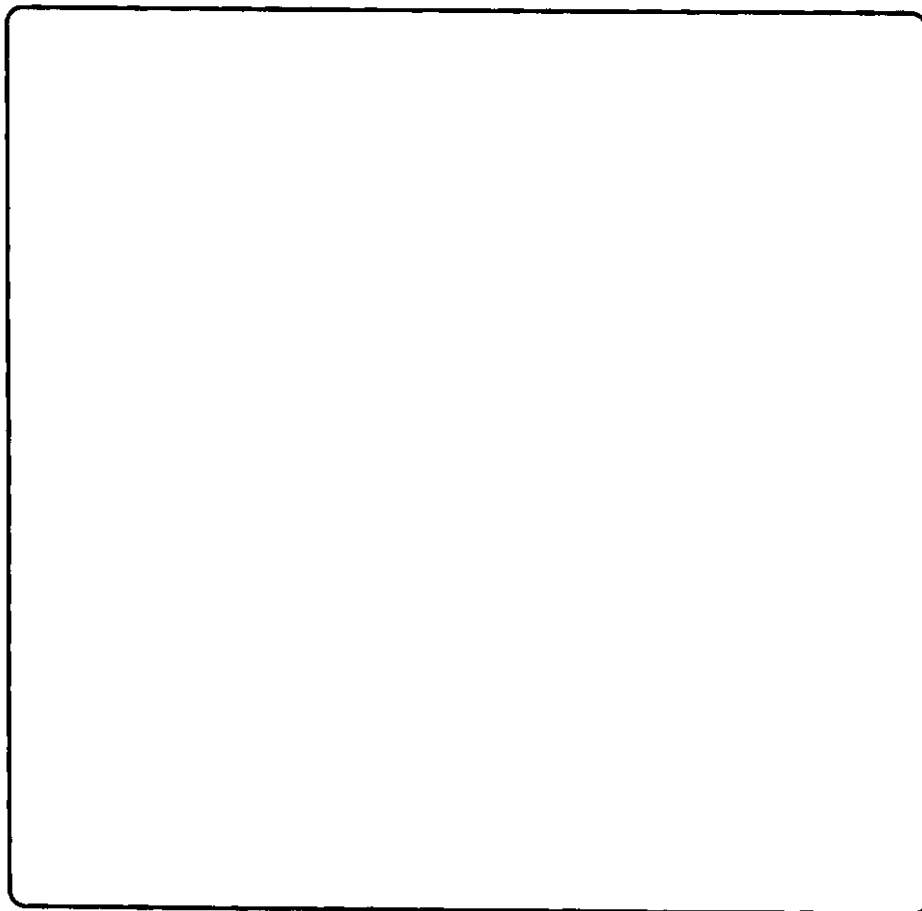
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones y dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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.
- ☐ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación, opinión escrita de la autoridad de búsqueda Internacional y Listado de Secuencias.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0062697

Bogotá D.C., Junio 28 de 2011 - 17:53:00

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA S.A.

NI 8.300.221.455

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999491	28/06/2011	21.073.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD 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. 11-108197-00000-0000
Fecha: 2011-08-24 17:16:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 119

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

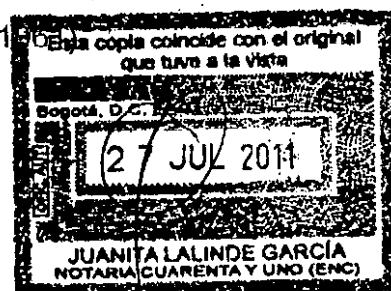
10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
 Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

2004 SET - 3 P 12 12

Pang Uncochea

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.





Los abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

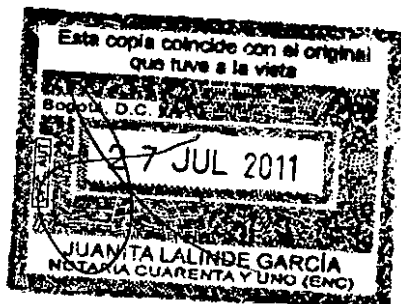
con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

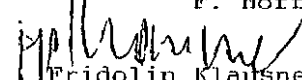
domiciled at 4070 Basel, Switzerland

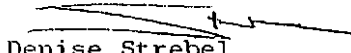
hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

En el día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strehle, quienes me conocen y de quienes me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es el titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Proc. - No. 20

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strehle came, both Swiss citizens and Swiss resident to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

H. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by P. Kuster

3. in his/her function as Att. Mörner

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

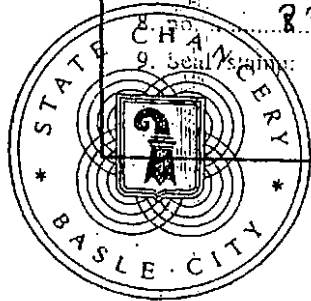
6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. 8835/110226

9. Seal/Stamp:

10. Signature: P.



		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 24-08-11 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 09004905.7 02-04-09 EP		(51) Int Cl: C07K 16/28 (71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. (72) Inventor(es): BAEHNER, Monika; KNOETGEN, Hendrik y NIEWOEHNER, Jens. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-11-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 30-03-10 No. de solicitud: PCT/EP2010/002009		(87) Publicación internacional Fecha: 14-10-10 No. publicación: WO 2010/115555 A3	
(54) Título: "ANTICUERPOS CONTRA LA PROTEÍNA TWEAK HUMANA Y USOS DE LOS MISMOS"			

Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Inmunoglobulinas, por ejemplo anticuerpos monoclonales o policlonales contra receptores, antígenos de superficie celular o determinantes de superficie celular como agentes antineoplásicos y preparaciones médicas que contienen dichos anticuerpos.

Resumen.-

Anticuerpo que se une a la proteína TWEAK, caracterizado por una unión a la proteína TWEAK que se caracteriza porque comprende como dominio variable de cadena pesada una CDR3H seleccionada de entre el grupo que consiste de las secuencias SEC ID nº 8, 16 ó 24.F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 24-08-11

(51) Clasificación Internacional: C07K 16/28

(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

(72) Inventor(es): BAEHNER, Monika; KNOETGEN, Hendrik y NIEWOEHNER, Jens.

(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	09004905.7	02-04-09	EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-11-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 03-03-10

No. de solicitud: PCT/EP2010/002009

(87) Publicación internacional

Fecha: 14-10-10

No. publicación: WO 2010/115555 A3

(54) Título: ANTICUERPOS CONTRA LA PROTEÍNA TWEAK HUMANA Y USOS DE LOS MISMOS

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO		
Industria y Comercio		DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES		
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO		
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒	MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 24-08-11		
(51) Clasificación Internacional: C07K 16/28		FIGURA CARACTERISTICA 6 x 6 cm		
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.				
(72) Inventor(es): BAEHNER, Monika; KNOETGEN, Hendrik y NIEWOEHNER, Jens.				
(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE				
(30) Prioridad				(31) No. Prioridad
		09004905.7	02-04-09	EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-11-11		(87) Publicación internacional:		
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 14-10-10		
Fecha de presentación de la solicitud: 30-03-10		No. Publicación : WO 2010/115555 A3		
No. de solicitud: PCT/EP2010/002009				
(54) Título: ANTICUERPOS CONTRA LA PROTEÍNA TWEAK HUMANA Y USOS DE LOS MISMOS				
(57) Resumen - Reivindicación(es):				
Sector: Inmunoglobulinas, por ejemplo anticuerpos monoclonales o policlonales contra receptores, antígenos de superficie celular o determinantes de superficie celular como agentes antineoplásicos y preparaciones médicas que contienen dichos anticuerpos.				
Resumen.-				
Anticuerpo que se une a la proteína TWEAK, caracterizado por una unión a la proteína TWEAK que se caracteriza porque comprende como dominio variable de cadena pesada una CDR3H seleccionada de entre el grupo que consiste de las secuencias SEC ID nº 8, 16 ó 24.				

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 26044 WO-SR	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2010/002009	International filing date (day/month/year) 30/03/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 02/04/2009
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International search report consists of a total of 8 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☒ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2010/002009

Box No. 1 Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:
- a. (means)
- ☒ on paper
- ☒ in electronic form
- b. (time)
- ☒ in the international application as filed
- ☒ together with the international application in electronic form
- ☐ subsequently to this Authority for the purpose of search
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/002009

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/28 A61P35/00 A61K39/395

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K

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, BIOSIS, EMBASE, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/130374 A2 (BIOGEN IDEC INC [US]; BURKLY LINDA C [US]; GARBER ELLEN [US]; LUGOVSKO) 7 December 2006 (2006-12-07) cited in the application claims 1-22,28,29 example 1	1-14
X	WO 2006/130429 A2 (BIOGEN IDEC INC [US]; BURKLY LINDA C [US]; MICHAELSON JENNIFER [US]) 7 December 2006 (2006-12-07) cited in the application claims 1-3,5-9,13-15,20-23,24-27,31,32 example 4	1-14
X	WO 00/42073 A1 (BIOGEN INC [US]; RENNERT PAUL [US]) 20 July 2000 (2000-07-20) cited in the application example 1	1-14
	----- -/-	

☒ 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

22 July 2010

Date of mailing of the international search report

15/11/2010

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

Ulbrecht, Matthias

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/002009

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JAKUBOWSKI A ET AL: "Dual role for TWEAK in angiogenic regulation" JOURNAL OF CELL SCIENCE, CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, LONDON, GB, vol. 115, no. 2, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 267-274, XP002974742 ISSN: 0021-9533 page 268, left-hand column, last paragraph - right-hand column, paragraph 1	1-14
X	DESPLAT-JEGO ET AL: "Anti-TWEAK monoclonal antibodies reduce immune cell infiltration in the central nervous system and severity of experimental autoimmune encephalomyelitis" CLINICAL IMMUNOLOGY, ACADEMIC PRESS, US, vol. 117, no. 1, 1 October 2005 (2005-10-01), pages 15-23, XP005046712 ISSN: 1521-6616 DOI: 10.1016/j.clim.2005.06.005 page 16, left-hand column, paragraph 4	1-14
X	CHICHEPORTICHE YVES ET AL: "Proinflammatory activity of TWEAK on human dermal fibroblasts and synoviocytes: blocking and enhancing effects of anti-TWEAK monoclonal antibodies" ARTHRITIS RESEARCH, CURRENT SCIENCE, LONDON, GB, vol. 4, no. 2, 9 November 2001 (2001-11-09), pages 126-133, XP021020655 ISSN: 1465-9905 DOI: 10.1186/ar388 page 127, right-hand column, paragraph 4	1-14
X	NAKAYAMA M ET AL: "Characterization of murine TWEAK and its receptor (Fn14) by monoclonal antibodies" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 306, no. 4, 11 July 2003 (2003-07-11), pages 819-825, XP004432093 ISSN: 0006-291X DOI: 10.1016/s0006-291x(03)01051-9 page 820, right-hand column, paragraph 3 -/-	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/002009

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WINKLES JEFFREY A ET AL: "Role of TWEAK and Fn14 in tumor biology" FRONTIERS IN BIOSCIENCE, FRONTIERS IN BIOSCIENCE, ALBERTSON, NY, US, vol. 12, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 2761-2771, XP002510082 ISSN: 1093-9946 -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2010/002009

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-14(partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

Invention: 1; Claims: 1-14(partially)

An antibody binding to human TWEAK, chimeric, humanised or T-cell epitope depleted variants thereof, variable heavy or light chains, all defined by SEQ ID Nos. of Table 1 characterising antibody 202 and derivatives thereof; correponding pharmaceutical composition, nucleic acid, expression vectors, prokaryotic or eukaryotic host cell, method for producing said antibody recombinantly and medical use of said antibody.

Inventions: 2-3; Claims: 15, 16(completely); 1-14(partially)

Idem as invention 1, but invention 2 referring to Table 2 (antibody 205) and invention 3 to Table 3 (antibody 212), wherein claim 15 is assigned to invention 3 and claim 16 to invention 2.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/002009

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006130374 A2	07-12-2006	AU 2006252830 A1 BR P10611414 A2 CA 2609600 A1 CN 101247830 A EA 200702643 A1 EP 1888113 A2 IS 8693 A JP 2008542278 T KR 20080023317 A NZ 564092 A SG 162728 A1 US 2008241163 A1 ZA 200710765 A	07-12-2006 08-09-2010 07-12-2006 20-08-2008 28-04-2008 20-02-2008 29-11-2007 27-11-2008 13-03-2008 28-05-2010 29-07-2010 02-10-2008 30-09-2009
WO 2006130429 A2	07-12-2006	US 2010272721 A1 US 2008279853 A1	28-10-2010 13-11-2008
WO 0042073 A1	20-07-2000	AU 2507700 A BR 0007556 A CA 2358684 A1 CN 1387538 A CZ 20012548 A3 EE 200100372 A EP 1141027 A1 HU 0105044 A2 IS 5986 A JP 2004500320 T MX PA01007163 A NO 20013340 A NZ 529355 A SK 10042001 A3 TR 200102021 T2	01-08-2000 23-10-2001 20-07-2000 25-12-2002 17-10-2001 15-10-2002 10-10-2001 29-04-2002 29-06-2001 08-01-2004 27-03-2002 17-09-2001 27-05-2005 03-12-2001 21-12-2001



PCT



- (51) International Patent Classification:
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2010/002009
- (22) International Filing Date:
30 March 2010 (30.03.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
09004905.7 2 April 2009 (02.04.2009) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BAEHNER, Monika [DE/DE]; Slevogtstrasse 24, 81379 Muenchen (DE). KNOETGEN, Hendrik [DE/DE]; Agathe-Fleissner-Weg 16, 82377 Penzberg (DE). NIEWOEHRER, Jens [DE/DE]; Schuchstrasse 15, 81477 Muenchen (DE).
- (74) Agent: BURGER, Alexander; Roche Diagnostics GmbH, Patentabteilung (TR-E), Postfach 11 52, 82372 Penzberg (DE).
- (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, TH, 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, LR, 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).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

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))

- (88) Date of publication of the international search report:
6 January 2011



WO 2010/115555 A3

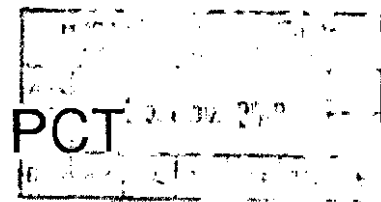
(54) Title: ANTIBODIES AGAINST HUMAN TWEAK AND USES THEREOF

(57) Abstract: An antibody binding to TWEAK, characterized by binding to TWEAK characterized by comprising as heavy chain variable domain a CDR3H selected from the group consisting of SEQ ID NO: 8, 16 or 24.

PATENT COOPERATION TREATY

WV

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY



To:

Termin

see form PCT/ISA/220

02.02.2011 not
(22.12.10)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference

see form PCT/ISA/220 26044 WO-SR

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2010/002009

International filing date (day/month/year)
30.03.2010

Priority date (day/month/year)
02.04.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07K16/28 A61P35/00 A61K39/395

Applicant

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Ulbrecht, Matthias

Telephone No. +49 89 2399-7710



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☒ on paper
 - ☒ in electronic form
 - b. (time)
 - ☒ in the international application as filed
 - ☒ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 15, 16(completely); 1-14(partially)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 15, 16(completely); 1-14(partially)
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ See Supplemental Box for further details

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☒ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-14(partially)

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-14(partially)</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-14(partially)</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-14(partially)</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Cited documents:

- D1 WO 2006/130374 A2 (BIOGEN IDEC INC [US]; BURKLY LINDA C [US]; GARBER ELLEN [US]; LUGOVSKO) 7 December 2006 (2006-12-07)
- D2 WO 2006/130429 A2 (BIOGEN IDEC INC [US]; BURKLY LINDA C [US]; MICHAELSON JENNIFER [US]) 7 December 2006 (2006-12-07)
- D3 WO 00/42073 A1 (BIOGEN INC [US]; RENNERT PAUL [US]) 20 July 2000 (2000-07-20)
- D4 JAKUBOWSKI A ET AL: "Dual role for TWEAK in angiogenic regulation" JOURNAL OF CELL SCIENCE, CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, LONDON, GB, vol. 115, no. 2, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 267-274, XP002974742 ISSN: 0021-9533
- D5 DESPLAT-JEGO ET AL: "Anti-TWEAK monoclonal antibodies reduce immune cell infiltration in the central nervous system and severity of experimental autoimmune encephalomyelitis" CLINICAL IMMUNOLOGY, ACADEMIC PRESS, US, vol. 117, no. 1, 1 October 2005 (2005-10-01), pages 15-23, XP005046712 ISSN: 1521-6616 DOI: 10.1016/j.clim.2005.06.005
- D6 CHICHEPORTICHE YVES ET AL: "Proinflammatory activity of TWEAK on human dermal fibroblasts and synoviocytes: blocking and enhancing effects of anti-TWEAK monoclonal antibodies" ARTHRITIS RESEARCH, CURRENT SCIENCE, LONDON, GB, vol. 4, no. 2, 9 November 2001 (2001-11-09), pages 126-133, XP021020655 ISSN: 1465-9905 DOI: 10.1186/ar388
- D7 NAKAYAMA M ET AL: "Characterization of murine TWEAK and its receptor (Fn14) by monoclonal antibodies" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 306, no. 4, 11 July 2003 (2003-07-11), pages 819-825, XP004432093 ISSN: 0006-291X DOI: 10.1016/S0006-291X(03)01051-9

Re item IV.

- 1 The ISA considers the application to lack unity of invention and identifies the following separate inventions:
 - 1.1 Invention 1 (claims: 1-14 (all partially)):

An antibody binding to human TWEAK, chimeric, humanised or T-cell epitope depleted variants thereof, variable heavy or light chains, all defined by SEQ ID Nos. of Table 1 characterising antibody 202 and derivatives thereof; corresponding pharmaceutical composition, nucleic acid, expression vectors, prokaryotic or eukaryotic host cell, method for producing said antibody recombinantly and medical use of said antibody.
 - 1.2 Inventions 2 and 3 (claims: 1-14 (all partially) as well as claims 16 and 15, respectively):

Idem as invention 1, but invention 2 referring to Table 2 (antibody 205) and invention 3 to Table 3 (antibody 212), wherein claim 15 is assigned to invention 3 and claim 16 to invention 2.
- 2 The reasons for the objection as to lack of unity of invention are as follows:
 - 2.1 The only identifiable technical feature that all inventions have in common is that they relate to anti-human TWEAK antibodies, in particular neutralising ones.
 - 2.2 However, said features cannot represent special technical features in the sense of R. 13.2 PCT as they are known in the art. D1 teaches a neutralising murine anti-human TWEAK antibody and humanised derivatives thereof for use in the treatment of cancer, namely of pancreatic cancer (Example 1; claims 1-22, 28 and 29). The same subject-matter is disclosed by D2 (Example 4, claims 1-3, 5-9, 13-15, 20-23, 24-27, 31 and 32). D3 teaches blocking and non-blocking hamster anti mAbs that recognise human as well as murine TWEAK (Example 1). D4 (para. bridging the columns of p. 268), D5 (p. 16, l-h c., para. 4) and D6 (p. 127, r-h c. para. 4) disclose blocking and non-blocking hamster anti-TWEAK mAbs that recognise human as well as murine TWEAK.
 - 2.3 In view of the prior art represented by D1-D6 the problem of the underlying application may be defined as the provision of further anti-human TWEAK antibodies and uses thereof.
 - 2.4 Each of the inventions listed above represents an independent solution concerning the foregoing problem of the underlying application. Solution 1 is the provision of an antibody or variant/fragment thereof defined by sequences derived from antibody 202 (cf. Table 1) as well as uses thereof. Solution 2 pro-

vides an antibody or variant/fragment thereof defined by sequences derived from antibody 205 (Table 2) and solution 3 an antibody or variant/fragment thereof defined by sequences derived from antibody 212 (Table 3).

- 2.5 In view of the fact that antibodies targeting human TWEAK are already known from the prior art including blocking antibodies raised in hamster; due to the fact that the antibodies do not share any structural features which could provide a unifying concept pursuant to GL. 10.17 and due to the fact that no other technical features can be distinguished which, in the light of the prior art could be regarded as special technical features common to the above solutions, the ISA is of the opinion that there is no single inventive concept in the sense of R. 13.1 PCT underlying the 3 solutions contained in the present application. Consequently, there is a lack of unity, and different inventions have been formulated as different subjects on the communication pursuant R. 17(3)(a) PCT.
- 3 The ISA has searched the first invention (claims 1-14 (all partially) inasmuch as they cover sequences given in Table 1).
- 4 The examination has been limited to searched subject-matter (R. 66.1(e) PCT).

Re item V.

1 *Novelty (Art. 33(2) PCT):*

The prior art does not disclose an antibody, variant or fragment thereof as defined in claims 1, 2 and 5. Hence, these claims and dependent claims 3 and 4 as well as claims 6-14 referring directly or indirectly to said antibodies and variants are novel.

2 *Inventive step (Art. 33(3) PCT):*

- 2.1 Claim 1 refers to an anti-human TWEAK antibody merely characterised by a CDR3H sequence. Said sequence does not confer any surprising property on to said antibody. D1-D5 disclose various anti-human TWEAK antibodies (cf. IV.2.2) including methods of their generation. The antibody proposed by claim 1 is an alternative anti-human TWEAK antibody arbitrarily selected from such antibodies as obtainable by routine procedure which are known in the art and disclosed *inter alia* in D1-D5. This antibody does not merit an inventive step.

- 2.2 The considerations under 4.1 apply *mutatis mutandis* to claims 2-5. Hence, these claims do not establish an inventive step either. As concerns claim 5, it is further noted that there is no functional limitation for the variable heavy/light chain's specificity present in said claim. Moreover, the claim refers to variable heavy and light chains independent of each other. As an antibody's specificity depends on the composition of all six CDRs as contained in the heavy and light chains (emphasis added) it is not conceivable that the variable heavy and light chains as individually claimed solve the problem of providing a further anti-human TWEAK reagent.
- 2.3 Claims 10-13 relate to products and uses thereof which derive their inventiveness from the antibody. As such these products and uses are a matter of routine. Consequently, as the antibody is not inventive (cf. V.2.1) said claims fail to establish an inventive step as well.
- 2.4 The treatment of cancer, namely pancreatic cancer using anti-human TWEAK antibodies and pharmaceutical compositions comprising them have been disclosed in D1 and D2 (cf. IV.2.2). Hence, claims 6-9 and 14 do not merit an inventive step as the antibody referred to therein fails to do so (cf. V.2.1).
- 2.5 *Industrial applicability:*
- 2.6 Industrial applicability of the subject-matter of claims 1-14 (all partially) is acknowledged.

Re item VIII.

- 1 *Clarity and support (Art. 6 PCT):*
- 1.1 Claim 2 relates inter alia to a "T-cell epitope depleted variant" antibody. It is not determinable to what extent said variant is distinguished from the original antibody. Hence, the scope of said claim is not clearly defined.
- 1.2 There is no support that each of the sequence combinations referred to in claim 4 results in a functional anti-human TWEAK antibody.
- 2 Claims 8, 9 and 14 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

Anticuerpos contra la proteína TWEAK humana y usos de los mismos

Resumen-Objeto y Finalidad de la Invención

Anticuerpo que se une a la proteína TWEAK, caracterizado por una unión a la proteína TWEAK que se caracteriza porque comprende como dominio variable de cadena pesada una CDR3H seleccionada de entre el grupo que consiste de las secuencias SEC ID nº 8, 16 ó 24.

5 **Sector:** Inmunoglobulinas, por ejemplo anticuerpos monoclonales o policlonales contra receptores, antígenos de superficie celular o determinantes de superficie celular como agentes antineoplásicos y preparaciones médicas que contienen dichos anticuerpos.

Anticuerpos contra la proteína TWEAK humana y usos de los mismos

La presente invención se refiere a anticuerpos contra la proteína TWEAK humana (anticuerpos anti-TWEAK), a métodos para su producción, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos anticuerpos, y a los usos de las mismas.

Antecedentes de la invención

La proteína TWEAK humana (UniProtKB O43508, un inductor débil de la apoptosis relacionado con el TNF) es una proteína transmembranal de tipo II asociada a la superficie celular. Se ha descrito la proteína TWEAK en Chicheportiche, Y. *et al.*, J. Biol. Chem. 272:32401-32410, 1997; Marsters, S.A. *et al.*, Curr. Biol. 8:525-528, 1998; Lynch, C.N. *et al.*, J. Biol. Chem. 274:8455-8459, 1999. La forma activa de TWEAK es un homotrímero soluble. Las proteínas TWEAK humana y murina muestran una identidad de secuencia de 93% en el dominio de unión a receptor. El receptor Fn14 (proteína de 14 kDa inducible por factor de crecimiento fibroblástico) de TWEAK es una proteína transmembranal de tipo I de 129 aminoácidos que consiste de un único dominio rico en cisteínas en el dominio de unión a ligando. La señalización de TWEAK se produce mediante la activación de la ruta NF-KB. El ARNm de TWEAK se expresa en una diversidad de tejidos y se encuentra en la mayoría de los órganos importantes, tales como corazón, cerebro, músculo esquelético y páncreas, y en tejidos relacionados con el sistema inmunológico, tales como bazo, nódulos linfáticos y timo. Se ha detectado ARNm de Fn14 en corazón, cerebro, pulmones, placenta, EC vascular y células de músculo liso. Los ratones con desactivación de TWEAK y de Fn14 son viables, sanos y fértiles y presentan más células asesinas naturales y muestran una respuesta inflamatoria innata incrementada. TWEAK se encuentra implicado en la apoptosis, la proliferación, la angiogénesis, la penumbra isquémica, el edema cerebral y la esclerosis múltiple.

Los anticuerpos anti-TWEAK se mencionan en las patentes WO n° 1998/005783, n° 2000/042073, n° 2003/086311, n° 2006/130429, n° 2006/130374, n° 2006/122187, n° 2006/089095, n° 2006/088890 y n° 2006/052926.

Descripción resumida de la invención

La invención comprende un anticuerpo ligante de la proteína TWEAK humana, caracterizada porque comprende una región CDR3 de dominio variable de cadena pesada (CDR3H) seleccionada de entre el grupo que consiste de las secuencias SEC ID n° 8, 16 ó 24.

La invención comprende una variante de un anticuerpo en el que se han agotado los epítomos quiméricos, humanizados o de células T, que comprende una cadena ligera variable de secuencia SEC ID nº 1 y una cadena pesada variable de secuencia SEC ID nº 5 de un anticuerpo que comprende una cadena ligera variable de secuencia SEC ID nº 9 y una cadena pesada variable de secuencia SEC ID nº 13 o de un anticuerpo que comprende una cadena ligera variable de secuencia SEC ID nº 17 y una cadena pesada variable de secuencia SEC ID nº 21.

Preferentemente el anticuerpo se caracteriza porque comprende CDR1H de secuencia SEC ID nº 6, CDR2H de secuencia SEC ID nº 7 y CDR3H de secuencia SEC ID nº 8.

Preferentemente el anticuerpo se caracteriza porque comprende CDR1H de secuencia SEC ID nº 14, CDR2H de secuencia SEC ID nº 15 y CDR3H de secuencia SEC ID nº 16.

Preferentemente el anticuerpo se caracteriza porque comprende CDR1H de secuencia SEC ID nº 22, CDR2H de secuencia SEC ID nº 23 y CDR3H de secuencia SEC ID nº 24.

Preferentemente el anticuerpo se caracteriza porque comprende CDR1H de secuencia SEC ID nº 22, CDR2H de secuencia SEC ID nº 74 y CDR3H de secuencia SEC ID nº 24.

Preferentemente el anticuerpo se caracteriza porque comprende CDR1H de secuencia SEC ID nº 22, CDR2H de secuencia SEC ID nº 75 y CDR3H de secuencia SEC ID nº 24.

Preferentemente el anticuerpo se caracteriza porque comprende CDR1H de secuencia SEC ID nº 6, CDR2H de secuencia SEC ID nº 7, CDR3H de secuencia SEC ID nº 8 y CDR1L de secuencia SEC ID nº 2, CDR2L de secuencia SEC ID nº 3, CDR3L de secuencia SEC ID nº 4.

Preferentemente el anticuerpo se caracteriza porque comprende CDR1H de secuencia SEC ID nº 14, CDR2H de secuencia SEC ID nº 15, CDR3H de secuencia SEC ID nº 16 y CDR1L de secuencia SEC ID nº 10, CDR2L de secuencia SEC ID nº 11, CDR3L de secuencia SEC ID nº 12.

Preferentemente el anticuerpo se caracteriza porque comprende CDR1H de secuencia SEC ID nº 22, CDR2H de secuencia SEC ID nº 23, CDR3H de secuencia SEC ID nº 24 y CDR1L de secuencia SEC ID nº 18, CDR2L de secuencia SEC ID nº 19, CDR3L de secuencia SEC ID nº 20.

Preferentemente el anticuerpo se caracteriza porque comprende CDR1H de secuencia SEC ID nº 22, CDR2H de secuencia SEC ID nº 74, CDR3H de secuencia SEC ID nº 24 y CDR1L de

secuencia SEC ID nº 18, CDR2L de secuencia SEC ID nº 19, CDR3L de secuencia SEC ID nº 20.

Preferentemente el anticuerpo se caracteriza porque comprende CDR1H de secuencia SEC ID nº 22, CDR2H de secuencia SEC ID nº 75, CDR3H de secuencia SEC ID nº 24 y CDR1L de secuencia SEC ID nº 18, CDR2L de secuencia SEC ID nº 19, CDR3L de secuencia SEC ID nº 20.

Preferentemente el anticuerpo se caracteriza porque comprende como secuencia del dominio variable de cadena ligera una secuencia seleccionada de entre el grupo que consiste de las secuencias SEC ID nº 1, 9, 17, 32, 33, 34, 35, 44, 45, 46, 47, 55, 56, 57, 58, 59 ó 60.

Preferentemente el anticuerpo se caracteriza porque comprende como secuencia de dominio variable de cadena pesada una secuencia seleccionada de entre el grupo que consiste de las secuencias SEC ID nº 5, 13, 21, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, or 73.

Preferentemente el anticuerpo se caracteriza porque comprende como secuencia de dominio variable de cadena ligera una secuencia seleccionada de entre el grupo que consiste de la secuencia SEC ID nº 1, 32, 33, 34, 35 y como secuencia de dominio variable de cadena pesada una secuencia seleccionada de entre el grupo que consiste de las secuencias SEC ID nº 5, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43.

Preferentemente el anticuerpo se caracteriza porque comprende como secuencia de dominio variable de cadena ligera una secuencia seleccionada de entre el grupo que consiste de las secuencias SEC ID nº 9, 44, 45, 46, 47, y como secuencia de dominio variable de cadena pesada una secuencia seleccionada de entre el grupo que consiste de las secuencias SEC ID nº 13, 48, 49, 50, 51, 52, 53 y 54.

Preferentemente el anticuerpo se caracteriza porque comprende como secuencia de dominio variable de cadena ligera una secuencia de dominio variable de cadena ligera seleccionada de entre el grupo que consiste de las secuencias SEC ID nº 17, 55, 56, 57, 58, 59 y 60, y como secuencia de dominio variable de cadena pesada una secuencia seleccionada de entre el grupo que consiste de las secuencias SEC ID nº 21, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72 y 73.

Resulta preferente una combinación de cadenas ligera y pesada variables seleccionadas de entre el grupo que consiste de: 1/5, 1/36, 1/37, 1/38 1/39, 1/40, 1/41, 1/42, 1/43, 32/5, 32/36, 32/37, 32/38, 32/39, 32/40, 32/41, 32/42, 32/43, 33/5, 33/36, 33/37, 33/38, 33/39, 33/40,

33/41, 33/42, 33/43, 34/5, 34/36, 34/37, 34/38 34/39, 34/40, 34/41, 34/42, 34/43, 35/5, 35/36, 35/37, 35/38, 35/39, 35/40, 35/41, 35/42, 35/43; 9/13, 9/48, 9/49; 9/50, 9/51, 9/52, 9/53, 9/54, 44/13, 44/48, 44/49; 44/50, 44/51, 44/52, 44/53, 44/54, 45/13, 45/48, 45/49; 45/50, 45/51, 45/52, 45/53, 45/54, 46/13, 46/48, 46/49; 46/50, 46/51, 46/52, 46/53, 46/54, 47/13, 47/48, 47/49; 47/50, 47/51, 47/52, 47/53, 47/54; 17/21, 17/61, 17/62, 17/63, 17/64, 17/65, 17/66, 17/67, 17/68, 17/69, 17/70, 17/71, 17/72, 17/73, 55/21, 55/61, 55/62, 55/63, 55/64, 55/65, 55/66, 55/67, 55/68, 55/69, 55/70, 55/71, 55/72, 55/73, 56/21, 56/61, 56/62, 56/63, 56/64, 56/65, 56/66, 56/67, 56/68, 56/69, 56/70, 56/71, 56/72, 56/73, 57/21, 57/61, 57/62, 57/63, 57/64, 57/65, 57/66, 57/67, 57/68, 57/69, 57/70, 57/71, 57/72, 57/73, 58/21, 58/61, 58/62, 58/63, 58/64, 58/65, 58/66, 58/67, 58/68, 58/69, 58/70, 58/71, 58/72, 58/73, 59/21, 59/61, 59/62, 59/63, 59/64, 59/65, 59/66, 59/67, 59/68, 59/69, 59/70, 59/71, 59/72, 59/73, 60/21, 60/61, 60/62, 60/63, 60/64, 60/65, 60/66, 60/67, 60/68, 60/69, 60/70, 60/71, 60/72, 60/73 (por ejemplo, 47/52 se refiere a un anticuerpo que comprende la cadena ligera variable de secuencia SEC ID n° 47 y la cadena pesada variable de secuencia SEC ID n° 52).

Resulta especialmente preferente un anticuerpo según la invención que comprenda una combinación de cadenas variables seleccionadas de entre el grupo que consiste de cadenas variables ligera y pesada de secuencias SEC ID n° 57 y SEC ID n° 68, SEQ ID n° 57 y SEQ ID n° 69; SEQ ID n° 57 y SEQ ID n° 70; SEQ ID n° 57 y SEQ ID n° 71; SEQ ID n° 57 y SEQ ID n° 72; SEQ ID n° 57 y SEQ ID n° 73; SEQ ID n° 58 y SEQ ID n° 68; SEQ ID n° 58 y SEQ ID n° 69; SEQ ID n° 58 y SEQ ID n° 70; SEQ ID n° 58 y SEQ ID n° 71; SEQ ID n° 58 y SEQ ID n° 72; SEQ ID n° 58 y SEQ ID n° 73.

Una realización adicional de la invención es una cadena pesada o ligera variable seleccionada de entre el grupo que consiste de cadenas pesada o ligera variable de secuencia SEC ID n° 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73. Dicha cadena pesada o ligera variable resulta útil como intermediario para la generación de un anticuerpo según la invención.

Preferentemente el anticuerpo que se une a TWEAK y caracterizado por las secuencias de aminoácidos y fragmentos de secuencia de aminoácidos anteriormente indicados es de isotipo IgG1 humano.

Un anticuerpo según la invención muestra una vida media de un complejo de TWEAK humana soluble (aminoácidos 99 a 249) y anticuerpo de 53 minutos o menos (preferentemente de 20 minutos o menos, y resulta especialmente preferente de entre 10 y 20 minutos) a 25°C, medido mediante Biacore. Los anticuerpos anti-TWEAK que muestran dicha vida media

reducida resultan especialmente preferentes para la utilización en el tratamiento de enfermedades tumorales.

Un anticuerpo según la invención se une específicamente a TWEAK humana e inhibe la interacción entre la proteína TWEAK humana y Fn14, con un valor de IC_{50} de 15 ng/ml o inferior. El anticuerpo preferentemente es de isotipo IgG1 humano. Preferentemente el anticuerpo es un anticuerpo humanizado o humano. Tal como se emplea aquí, IC_{50} significa la cantidad de anticuerpo que bloquea el 50% de la interacción entre la proteína TWEAK humana y Fn14.

Un anticuerpo según la invención preferentemente muestra una vida media del complejo de TWEAK murino soluble (aminoácidos 81 a 225) y anticuerpo de 70 minutos o inferior (preferentemente de entre 40 y 70 minutos) a 25°C, medido mediante Biacore, y se une a la proteína TWEAK murino e inhibe la interacción entre la proteína TWEAK murina y Fn14 con un valor de IC_{50} de 40 ng/ml o inferior.

Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo según la invención.

Una realización adicional de la invención es la utilización de un anticuerpo según la invención para la preparación de una composición farmacéutica.

Una realización adicional de la invención es la utilización de un anticuerpo según la invención para el tratamiento del cáncer, preferentemente de colon, de pulmón o de páncreas.

Una realización adicional de la invención es un método para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo según la invención.

Una realización adicional de la invención es un ácido nucleico codificante de un dominio variable de cadena pesada y/o un dominio variable de cadena ligera de un anticuerpo según la invención.

La invención proporciona además vectores de expresión que contienen ácidos nucleicos según la invención capaces de expresar dichos ácidos nucleicos en una célula huésped procariótica o eucariótica, y células huésped que contienen dichos vectores para la producción recombinante de dicho anticuerpo.

La invención comprende además una célula huésped procariótica o eucariótica que comprende un vector según la invención.

La invención comprende además un método para la producción de un anticuerpo humanizado o humano recombinante según la invención, caracterizado porque se expresa un ácido nucleico según la invención en una célula huésped procariótica o eucariótica y recuperar dicho anticuerpo a partir de dicha célula o del sobrenadante del cultivo celular. La invención comprende además el anticuerpo obtenible mediante dicho método recombinante.

Los anticuerpos según la invención muestran beneficios para los pacientes que necesitan terapia dirigidas a diana con TWEAK. Los anticuerpos según la invención presentan nuevas propiedades inventivas que causan un beneficio en el paciente que sufre una enfermedad tumoral, especialmente que sufre de cáncer de colon, de pulmón o de páncreas.

La invención proporciona además un método para tratar una paciente que sufre cáncer, especialmente cáncer de colon, de pulmón o de páncreas, que comprende administrar en un paciente diagnóstica con dicha enfermedad (y por lo tanto que necesita dicha terapia) una cantidad eficaz de un anticuerpo que se une a TWEAK según la invención. El anticuerpo se administra preferentemente en una composición farmacéutica.

Una realización adicional de la invención es un método para el tratamiento de un paciente que sufre cáncer, especialmente cáncer de colon, de pulmón o de páncreas, caracterizado por la administración en el paciente de un anticuerpo según la invención.

La invención comprende además la utilización de un anticuerpo según la invención para el tratamiento de un paciente que sufre cáncer, especialmente cáncer de colon, de pulmón o de páncreas, y para la preparación de una composición farmacéutica según la invención. Además, la invención comprende un método para la preparación de una composición farmacéutica según la invención.

La invención comprende además una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo según la invención, opcionalmente con un tampón y/o un adyuvante útiles para la formulación de anticuerpos con fines farmacéuticos.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo según la invención en un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición farmacéutica puede incluirse en un artículo manufacturado o kit.

Descripción detallada de la invención

El término "anticuerpo" comprende las diversas formas de estructura de anticuerpo que incluye, aunque sin limitación, anticuerpos completos, anticuerpos biespecíficos y fragmentos

de anticuerpo. El anticuerpo según la invención preferentemente es un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, o un anticuerpo adicionalmente manipulado genéticamente, con la condición de que se conserven las propiedades características según la invención.

La expresión "fragmentos de anticuerpo" comprende una porción de un anticuerpo de longitud completa, preferentemente el dominio variable del mismo, o por lo menos el sitio de unión de antígeno del mismo. Entre los ejemplos de fragmentos de anticuerpo se incluyen diacuerpos, moléculas de anticuerpo monocatenario y anticuerpos multiespecíficos formados de fragmentos de anticuerpos. Los anticuerpos scFv se describen, por ejemplo, en Houston, J.S., *Methods in Enzymol.* 203 (1991) 46-88. Además, los fragmentos de anticuerpo comprenden polipéptidos monocatenarios que presentan las características de un dominio V_H , es decir la capacidad de ensamblarse con un dominio V_L , o de un dominio de unión V_L a TWEAK, es decir la capacidad de ensamblarse conjuntamente con un dominio V_H a un sitio de unión de antígeno funcional.

Las expresiones "anticuerpo monoclonal" o "composición de anticuerpos monoclonales" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a una preparación de moléculas de anticuerpo de una única composición de aminoácidos.

La expresión "anticuerpo humanizado" se refiere a anticuerpos en los que las regiones de marco y/o las "regiones determinantes de complementariedad" (CDR) han sido modificadas para que comprenden la CDR de una inmunoglobulina de una especie diferente en comparación con la de la inmunoglobulina parental. En una realización preferente, se injerta una CDR de hámster en la región de marco de un anticuerpo humano para preparar el "anticuerpo humanizado". Ver, por ejemplo, Riechmann, L. *et al.*, *Nature* 332:323-327, 1988, y Neuberger, M.S. *et al.*, *Nature* 314:268-270, 1985.

La expresión "anticuerpo quimérico" se refiere a un anticuerpo monoclonal que comprende una región variable, es decir, una región de enlace, de ratón y al menos una porción de una región constante derivada de una fuente o especie diferente, preparado usualmente mediante técnicas de ADN recombinante. Los anticuerpos quiméricos comprenden por ejemplo una región variable de ratón y una región constante humana. Tales anticuerpos quiméricos ratón/humano son el producto de genes de inmunoglobulina expresados que comprenden segmentos de ADN que codifican regiones variables de inmunoglobulina de rata y segmentos de ADN que codifican regiones constantes de inmunoglobulina humana. Otras formas de "anticuerpos quiméricos" abarcadas por la presente invención son aquellas en las cuales la clase o subclase ha sido modificada o cambiada a partir de la del anticuerpo original. Tales

“anticuerpos quiméricos” también son referidos como “anticuerpos de cambio de clase”. Los métodos para la producción de anticuerpos quiméricos involucran técnicas de ADN recombinante y transfección de genes ahora bien conocidos en el estado de la técnica. Ver, por ejemplo, 25 Morrison, S.I., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81 (1984) 6851-6855; Patentes US Nos. 5,202,238 y 5,204,244.

La expresión “anticuerpo agotados de epítipo de célula T” se refiere a anticuerpos que fueron modificados para remover o reducir la inmunogenicidad mediante la remoción de los epítopes de las células T humanas (secuencias de péptidos dentro de las proteínas con la capacidad de unirse a las moléculas MHC de Clase II). Mediante éste método, se identificaron interacciones entre las cadenas laterales de aminoácido del péptido y los sitios de ligadura (pockets) de unión específica con el surco de unión de MHC de Clase II. Las regiones inmunogénicas identificadas son mutadas para eliminar la inmunogenicidad. Tales métodos están descritos en general en, por ejemplo, WO 98/52976.

La expresión “dominio variable” (dominio variable de una cadena ligera (V_L), dominio variable de una cadena pesada (V_H)) tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cada uno de los dominios de la pareja dominio de cadena ligera-dominio de cadena pesada que se encuentran implicados directamente en la unión del anticuerpo con el antígeno. Los dominios variables de cadena ligera y de cadena pesada presentan la misma estructura general y cada dominio comprende cuatro regiones marco (FR) cuyas secuencias se encuentran ampliamente conservadas, conectadas mediante tres “regiones hipervariables” (o regiones determinantes de complementariedad, CDRs). Las regiones de marco adoptan una conformación de hoja beta y las CDRs pueden formar bucles que conectan la estructura de hoja beta. Las CDRs en cada cadena son mantenidas en su estructura tridimensional por las regiones de marco y forman conjuntamente con las CDRs de la otra cadena el sitio de unión de antígeno. Las regiones CDR3 de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo desempeñan un papel particularmente importante en la especificidad/afinidad de unión de los anticuerpos según la invención y por lo tanto proporcionan un objetivo adicional de la invención.

La expresión “porción ligante de antígeno de un anticuerpo” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a los residuos aminoácidos de un anticuerpo que son responsables de la unión de antígenos. La porción ligante de antígeno de un anticuerpo comprende los residuos aminoácidos de las “regiones determinantes de complementariedad” o “CDRs”. Las regiones “de marco” o “FR” son aquellas regiones de dominio variable diferentes de los residuos de la región hipervariable tal como se definen en la presente memoria. Por lo tanto, los dominios variables de cadenas ligera y pesada de un anticuerpo comprenden, de extremo N-terminal a extremo C-terminal, los dominios FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4.

Especialmente, la CDR3 de la cadena pesada es la región que contribuye más a la unión de los antígenos y define las propiedades del anticuerpo. Las regiones CDR y FR se determinan según la definición estándar de Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5a edición, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991, y/o aquellos residuos de un "bucle hipervariable".

El término "CDR1H" se refiere a la región CDR1 de la región variable de cadena pesada calculada según el procedimiento de Kabat. Los términos "CDR2L", "CDR3H", etc., se refiere a las regiones respectivas de las cadenas pesada (H) o ligera (L). Por ejemplo, un anticuerpo caracterizado porque comprende CDR1H de secuencia SEC ID nº 6 se refiere a que el anticuerpo comprende esta secuencia de aminoácidos como una región CDR1 de región variable de cadena pesada en su cadena pesada variable. Por ejemplo, un anticuerpo caracterizado porque comprende la CDR1H de la secuencia SEC ID nº 6, la CDR2H de la secuencia SEC ID nº 7, la CDR3H de la secuencia SEC ID nº 8, se refiere a que el anticuerpo comprende en su cadena pesada como secuencia de la CDR1 la secuencia SEC ID nº 6, como secuencia de la CDR2 la secuencia SEC ID nº 7, y como secuencia de la CDR3 la secuencia SEC ID nº 8.

Las expresiones "ácido nucleico" o "molécula de ácidos nucleicos" tal como se utilizan en la presente memoria pretenden incluir moléculas de ADN y moléculas de ARN. Una molécula de ácidos nucleicos puede ser monocatenaria o bicatenaria, pero preferentemente es de ADN bicatenario.

El término "aminoácido" tal como se utiliza en la presente solicitud se refiere al grupo que carboxi alfa-aminoácidos naturales que comprenden alanina (código de tres letras: ala, código de una letra: A), arginina (arg, R), asparagina (asn, N), ácido aspártico (asp, D), cisteína (cys, C), glutamina (gln, Q), ácido glutámico (glu, E), glicina (gly, G), histidina (his, H), isoleucina (ile, I), leucina (leu, L), lisina (lys, K), metionina (met, M), fenilalanina (phe, F), prolina (pro, P.), serina (ser, S), treonina (thr, T), triptófano (trp, W), tirosina (tyr, Y) y valina (val, V).

Un ácido nucleico se encuentra "operablemente ligado" en el caso de que se sitúe en una relación funcional con otro ácido nucleico. Por ejemplo, el ADN de una presecuencia o líder secretorio se encuentra operablemente ligado a ADN para un polipéptido en el caso de que se exprese como preproteína que participa en la secreción del polipéptido; un promotor o intensificador se encuentra operablemente ligado a una secuencia codificante en el caso de que afecte a la transcripción de la secuencia; o un sitio de unión ribosómica se encuentra operablemente ligado a una secuencia codificante en el caso de que se sitúe de manera que facilite la traducción. Generalmente, la expresión "operablemente ligado" se refiere a que las

secuencias de ADN que se ligan son colineales y, en el caso de un líder secretorio, contiguas y en el mismo marco de lectura. Sin embargo, los intensificadores no son necesariamente contiguos. La unión se lleva a cabo mediante ligación en sitios de restricción apropiados. En el caso de que no existan dichos sitios, se utilizan adaptadores o linkers oligonucleótidos sintéticos según la práctica convencional.

Tal como se utilizan en la presente memoria, las expresiones "célula", "línea celular" y "cultivo celular" se utilizan intercambiamente y la totalidad de dichas expresiones incluye la progenie. De esta manera, las expresiones "transformantes" y "células transformadas" incluyen la célula sujeto primaria y los cultivos derivados de la misma, con independencia del número de transferencias. También debe interpretarse que toda la progenie puede no ser exactamente idéntica en su contenido de ADN, debido a mutaciones deliberadas o naturales. Se encuentra incluida la progenie variante que presenta la misma función o actividad biológica según el cribado realizado en la célula originalmente transformada.

La "parte Fc" de un anticuerpo no se encuentra directamente implicada en la unión de un anticuerpo a un antígeno, sino que muestra diversas funciones efectoras. Una "parte Fc de un anticuerpo" es una expresión bien conocida por el experto en la materia y definida basándose en el corte con papaína de los anticuerpos. Dependiendo de la secuencia de aminoácidos de la región constante de sus cadenas pesadas, los anticuerpos o inmunoglobulinas se dividen en clases: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, y algunas de ellas pueden dividirse adicionalmente en subclases (isotipos), por ejemplo IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, IgA1 e IgA2. Según las regiones constantes de cadena pesada, las diferentes clases de inmunoglobulinas se denominan alfa, delta, epsilon, gamma y nu, respectivamente. La parte Fc de un anticuerpo se encuentra directamente implicada en la ADCC (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos) y CDC (citotoxicidad dependiente del complemento) basadas en la activación del complemento, la unión de C1q y la unión del receptor Fc. La activación del complemento (CDC) se inicia mediante la unión del factor del complemento C1q a la parte Fc de la mayoría de subclases de anticuerpo IgG. Aunque la influencia de un anticuerpo sobre el sistema del complemento depende de determinadas condiciones, la unión a C1q está causada por sitios de unión definidos en la parte Fc. Dichos sitios de unión son conocidos del estado de la técnica y se describen en, por ejemplo, Boakle, R.J. *et al.*, Nature 282:742-743, 1979; Lukas, T.J. *et al.*, J. Immunol. 127:2555-2560, 1981; Brunhouse, R. y Cebra, J.J., Mol. Immunol. 16:907-17, 1979; Burton, D.R. *et al.*, Nature 288:338-344, 1980; Thommesen, J.E. *et al.*, Mol. Immunol. 37:995-1004, 2000; Idusogie, E.E. *et al.*, J. Immunol. 164:4178-4184, 2000; Hezareh, M. *et al.*, J. Virology 75:12161-12168, 2001; Morgan, A. *et al.*, Immunology 86:319-324, 1995, patente EP nº 0 307 434. Dichos sitios de unión son, por ejemplo, L234, L235, D270, N297,

E318, K320, K322, P331 y P329 (la numeración sigue el índice EU de Kabat, ver posteriormente). Los anticuerpos de las subclases IgG1, IgG2 e IgG3 habitualmente muestran activación del complemento y la unión a C1q y C3, mientras que IgG4 no activa el sistema de complemento y no se une a C1q y C3.

El anticuerpo según la invención preferentemente comprende una parte Fc de origen humano que es la parte Fc de un anticuerpo humano de la subclase IgG1._E

El anticuerpo según la invención se caracteriza porque las cadenas constantes son de origen humano. Dichas cadenas constantes son bien conocidas del estado de la técnica y han sido descritas por Kabat (ver, por ejemplo, Johnson, G. y Wu, T.T., *Nucleic Acids Res.* 28 (2000) 214-218). Por ejemplo, una región constante de cadena pesada humana útil comprende una secuencia de aminoácidos de secuencia SEC ID nº 27 ó 28. Por ejemplo, una región constante de cadena ligera humana útil comprende una secuencia de aminoácidos de una región constante de cadena ligera kappa de secuencia SEC ID nº 25. Resulta adicionalmente preferente que el anticuerpo sea de origen hámster y comprenda el marco de la secuencia variable del anticuerpo de un anticuerpo de hámster según Kabat (ver, por ejemplo, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Kabat E.A. *et al.*, 5a edición, DIANA Publishing, 1992).

La invención comprende un método para el tratamiento de un paciente que necesita terapia, caracterizada por la administración en el paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo según la invención.

La invención comprende la utilización de un anticuerpo según la invención para la terapia.

La invención comprende la utilización de un anticuerpo según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

La invención comprende la utilización de un anticuerpo según la invención para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, preferentemente para el tratamiento de cáncer, especialmente del cáncer de colon, de pulmón o de páncreas.

Una realización adicional de la invención es un método para la producción de un anticuerpo contra TWEAK, caracterizado porque la secuencia de un ácido nucleico codificante de la cadena pesada de un anticuerpo según la invención y el ácido nucleico codificante de la cadena ligera de dicho anticuerpo se inserta en uno o dos vectores de expresión, dicho vector o vectores se insertan en una célula huésped eucariótica, se expresa el anticuerpo codificado y se recupera a partir de la célula huésped o del sobrenadante.

Los anticuerpos según la invención preferentemente se producen por medios recombinantes. Dichos métodos son ampliamente conocidos del estado de la técnica y comprenden la expresión de proteínas en células procarióticas y eucarióticas con el posterior aislamiento del polipéptido anticuerpo y habitualmente la purificación hasta una pureza farmacéuticamente aceptable. Para la expresión de proteínas, se insertan ácidos nucleicos codificantes de cadenas ligeras y pesadas o fragmentos de las mismas en vectores de expresión mediante métodos estándares. La expresión se lleva a cabo en células huésped procarióticas o eucarióticas apropiadas, tales como las células CHO, las células NS0, las células SP2/0, las células HEK293, las células COS, las levaduras o las células de *E. coli*, y el anticuerpo se recupera a partir de las células (del sobrenadante o tras la lisis de las células).

La producción recombinante de anticuerpos es bien conocida del estado de la técnica y se describe, por ejemplo, en los artículos de revisión de Makrides, S.C., *Protein Expr. Purif.* 17:183-202, 1999; Geisse, S. *et al.*, *Protein Expr. Purif.* 8:271-282, 1996; Kaufman, R.J., *Mol. Biotechnol.* 16:151-160, 2000; Werner, R.G., *Drug Res.* 48 (1998) 870-880.

Los anticuerpos pueden encontrarse presentes en células completas, en un lisado celular o en una forma parcialmente purificada o en forma sustancialmente pura. La purificación se lleva a cabo con el fin de eliminar otros componentes celulares u otros contaminantes, por ejemplo otros ácidos nucleicos o proteínas celulares, mediante técnicas estándares, incluyendo el tratamiento alcalino/SDS, la formación de bandas en CsCl, la cromatografía de columna, la electroforesis en gel de agarosa y otras bien conocidas de la técnica (ver Ausubel, F. *et al.* (editores), *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York, 1987).

La expresión en células NS0 ha sido descrita en, por ejemplo, Barnes, L.M. *et al.*, *Cytotechnology* 32:109-123, 2000; Barnes, L.M. *et al.*, *Biotech. Bioeng.* 73:261-270, 2001. La expresión transitoria se describe en, por ejemplo, Durocher, Y. *et al.*, *Nucl. Acids. Res.* 30:E9, 2002. La clonación de dominios variables se describe en Orlandi, R. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:3833-3837, 1989; Carter, P. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:4285-4289, 1992; Norderhaug, L. *et al.*, *J. Immunol. Methods* 204:77-87, 1997. Un sistema de expresión transitoria preferente (HEK 293) se describe en Schlaeger, E.-J. y Christensen, K., *Cytotechnology* 30:71-83, 1999, y en Schlaeger, E.-J., *J. Immunol. Methods* 194:191-199, 1996.

Se preparan convenientemente anticuerpos monoclonales a partir del medio de cultivo mediante procedimientos convencionales de purificación de inmunoglobulinas tales como, por ejemplo, proteína A-sefarosa, cromatografía en hidroxilapatito, diálisis o cromatografía de

afinidad. El ADN y ARN codificante de los anticuerpos monoclonales se aísla y secuencian fácilmente mediante procedimientos convencionales. Las células de hibridoma pueden servir como fuente de dicho ADN y ARN. Tras el aislamiento, el ADN puede insertarse en vectores de expresión, que seguidamente se transfectan en células huésped, tales como células HEK 293, células CHO o células de mieloma que de otra manera no producirían proteína inmunoglobulina, para obtener la síntesis de anticuerpos monoclonales recombinantes en las células huésped.

Las moléculas de ácidos nucleicos codificantes de las variantes de secuencia de aminoácidos del anticuerpo anti-TWEAK se preparan mediante una diversidad de métodos conocidos de la técnica. Entre estos métodos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el aislamiento a partir de una fuente natural (en el caso de variantes de secuencia de aminoácidos naturales) o la preparación mediante mutagénesis mediada por oligonucleótidos (o sitio-dirigida), la mutagénesis por PCR y la mutagénesis por inserción de casete de una variante preparada anteriormente o de una versión no variante de anticuerpo anti-TWEAK humanizado.

Los dominios variables de las cadenas pesada y ligera según la invención se combinan con secuencias de promotor, de inicio de traducción, región constante, región 3' no traducida, de poliadenilación y de terminación de transcripción para formar constructos de vector de expresión. Los constructos de expresión de cadena pesada y de cadena ligera pueden agruparse en un único vector, cotransfectarse, transfectarse en serie o transfectarse separadamente en células huésped que seguidamente se fusionan para formar una única célula huésped que exprese ambas cadenas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición, por ejemplo una composición farmacéutica, que contiene un anticuerpo monoclonal o una combinación de anticuerpos monoclonales, o la porción ligante de antígeno del mismo, de la presente invención, formulados conjuntamente con un portador farmacéuticamente aceptable.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y la totalidad de solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción/resorción y similares, que son fisiológicamente compatibles. Preferentemente el portador resulta adecuado para la inyección o la infusión.

Una composición de la presente invención puede administrarse mediante una diversidad de métodos conocidos de la técnica. Tal como apreciará el experto en la materia, la vía y/o modo de administración variará dependiendo de los resultados deseados.

Entre los portadores farmacéuticamente aceptables se incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación de soluciones o dispersiones inyectables estériles. La utilización de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocida de la técnica. Además de agua el portador puede ser, por ejemplo, una solución salina tamponada isotónica.

Con independencia de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que pueden utilizarse en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos por el experto en la materia.

Los niveles de dosis reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden modificarse para obtener una cantidad del ingrediente activo que resulte eficaz para alcanzar la respuesta terapéutica deseada para un paciente, y para la composición y modo de administración particulares, sin que resulten tóxicos para el paciente (cantidad eficaz). El nivel de dosis seleccionado dependerá de una diversidad de factores farmacocinéticos, incluyendo la actividad de las composiciones particulares de la presente invención utilizadas, o el éster, sal o amida de las mismas, la vía de administración, el momento de la administración, la tasa de excreción del compuesto particular utilizado, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con las composiciones particulares utilizadas, la edad, el sexo, el peso, la condición, el estado general de salud y la historia médica naterior del paciente bajo tratamiento, y factores similares bien conocidos de las técnicas médicas.

La invención comprende la utilización de los anticuerpos según la invención para el tratamiento de un paciente que sufre cáncer, especialmente cáncer de colon, pulmón o páncreas.

La invención comprende también un método para el tratamiento de un paciente que sufre dicha enfermedad.

La invención proporciona además un método para la preparación de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un anticuerpo según la invención conjuntamente con un portador farmacéuticamente aceptable y la utilización del anticuerpo según la invención para dicho método.

La invención proporciona además la utilización de un anticuerpo según la invención en una cantidad eficaz para la preparación de un agente farmacéutico, preferentemente

conjuntamente con un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de un paciente que sufre cáncer, especialmente cáncer de colon, pulmón o páncreas.

La invención también proporciona la utilización de un anticuerpo según la invención en una cantidad eficaz para la preparación de un agente farmacéutico, preferentemente conjuntamente con un portador farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de un paciente que sufre cáncer, especialmente cáncer de colon, pulmón o páncreas.

Descripción de las secuencias

Tabla 1:
Anticuerpo 202

Cadena ligera de hámster	SEC ID nº 1
CDR1L	SEC ID nº 2
CDR2L	SEC ID nº 3
CDR3L	SEC ID nº 4
Cadena pesada de hámster	SEC ID nº 5
CDR1H	SEC ID nº 6
CDR2H	SEC ID nº 7
CDR3H	SEC ID nº 8
Variante humanizada de la cadena ligera 202-LC1	SEC ID nº 32
Variante humanizada de la cadena ligera 202-LC2	SEC ID nº 33
Variante humanizada de la cadena ligera 202-LC3	SEC ID nº 34
Variante humanizada de la cadena ligera 202-LC4	SEC ID nº 35
Variante humanizada de la cadena pesada 202-HC1	SEC ID nº 36
Variante humanizada de la cadena pesada 202-HC2	SEC ID nº 37
Variante humanizada de la cadena pesada 202-HC3	SEC ID nº 38
Variante humanizada de la cadena pesada 202-HC4	SEC ID nº 39
Variante humanizada de la cadena pesada 202-HC5	SEC ID nº 40
Variante humanizada de la cadena pesada 202-HC6	SEC ID nº 41
Variante humanizada de la cadena pesada 202-HC7	SEC ID nº 42
Variante humanizada de la cadena pesada 202-HC8	SEC ID nº 43

Tabla 2:
Anticuerpo 205

Cadena ligera de hámster	SEC ID nº 9
CDR1L	SEC ID nº 10
CDR2L	SEC ID nº 11

CDR3L	SEC ID nº 12
Cadena pesada de hámster	SEC ID nº 13
CDR1H	SEC ID nº 14
CDR2H	SEC ID nº 15
CDR3H	SEC ID nº 16
Variante humanizada de la cadena ligera 205-LC1	SEC ID nº 44
Variante humanizada de la cadena ligera 205-LC2	SEC ID nº 45
Variante humanizada de la cadena ligera 205-LC3	SEC ID nº 46
Variante humanizada de la cadena ligera 205-LC4	SEC ID nº 47
Variante humanizada de la cadena pesada 205-HC1	SEC ID nº 48
Variante humanizada de la cadena pesada 205-HC2	SEC ID nº 49
Variante humanizada de la cadena pesada 205-HC3	SEC ID nº 50
Variante humanizada de la cadena pesada 205-HC4	SEC ID nº 51
Variante humanizada de la cadena pesada 205-HC5	SEC ID nº 52
Variante humanizada de la cadena pesada 205-HC6	SEC ID nº 53
Variante humanizada de la cadena pesada 205-HC7	SEC ID nº 54

Tabla 3:
Anticuerpo 212

Cadena ligera de hámster	SEC ID nº17
CDR1L	SEC ID nº18
CDR2L	SEC ID nº19
CDR3L	SEC ID nº20
Cadena pesada de hámster	SEC ID nº21
CDR1H	SEC ID nº22
CDR2H NPS	SEC ID nº23
CDR2H NPA	SEC ID nº74
CDR2H SPS	SEC ID nº75
CDR3H	SEC ID nº24
Variante humanizada de la cadena ligera 212-LC1	SEC ID nº55
Variante humanizada de la cadena ligera 212-LC2	SEC ID nº56
Variante humanizada de la cadena ligera 212-LC3	SEC ID nº57
Variante humanizada de la cadena ligera 212-LC4	SEC ID nº58
Variante humanizada de la cadena ligera 212-LC5	SEC ID nº59
Variante humanizada de la cadena ligera 212-LC6	SEC ID nº60
Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC5	SEC ID nº61
Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC6	SEC ID nº62
Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC7	SEC ID nº63

Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC8	SEC ID nº64
Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC9	SEC ID nº65
Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC10	SEC ID nº66
Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC11	SEC ID nº67
Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC6NPA	SEC ID nº68
Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC6SPS	SEC ID nº69
Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC7NPA	SEC ID nº70
Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC7SPS	SEC ID nº71
Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC9NPA	SEC ID nº72
Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC9SPS	SEC ID nº73

Tabla 4:
Regiones constantes humanas

Cadena ligera humana kappa	SEC ID nº25
Cadena ligera humana lambda	SEC ID nº26
IgG1 humana (alotipo caucásico)	SEC ID nº27
IgG1 humana (alotipo afroamericano)	SEC ID nº28
IgG1 humana mutante LALA (alotipo caucásico)	SEC ID nº29
IgG4 humana	SEC ID nº30
IgG4 humana mutante SPLE	SEC ID nº31

Los ejemplos, listado de secuencias y figuras siguientes se proporcionan para ayudar a comprender la presente invención, el alcance real de la cual se proporciona en las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse que resulta posible llevar a cabo modificaciones de los procedimientos indicados sin apartarse del espíritu de la invención.

Descripción de las figuras

- Figura 1**
- Efecto de los anticuerpos anti-TWEAK sobre el crecimiento del xenoinjerto de carcinoma pancreático humano Panc1
- Figura 2**
- Efecto de los anticuerpos anti-TWEAK sobre el crecimiento del xenoinjerto del carcinoma renal humano ACHN

Ejemplo 1

Descripción de la inmunización

Inmunización de hámsters armenios con TWEAK humano/murino

Se inmunizaron hámsters armenios con 50 µg de TWEAK soluble humano recombinante (aminoácidos 99 a 249) el día 0 con adyuvante complejo de Freund, y los días 28 y 56 (ambos con adyuvante incompleto de Freund), y el día 84 con 50 µg de TWEAK soluble de ratón recombinante (aminoácidos 81 a 225) con adyuvante de Freund incompleto, mediante inyección intraperitoneal. Se extrajo sangre los días 108 y 91 y se preparó el suero, que se utilizó para la determinación de títulos mediante ELISA (ver posteriormente). Los animales con los títulos más altos se seleccionaron para el refuerzo el día 112 mediante inyección intravenosa de 50 µg de TWEAK soluble recombinante de ratón y se seleccionaron los anticuerpos con base en su capacidad para unirse a TWEAK humano y de ratón (Ejemplo 2), neutralizar la interacción TWEAK humano y de ratón – Fn14 (Ejemplos 4 y 5), e inhibir la secreción de IL8 (Ejemplo 6). Adicionalmente, se investigó la vida media del complejo anticuerpo-TWEAK (Ejemplo 3). Se evaluó la eficacia antitumor de los anticuerpos en xenoinjertos de carcinoma pancreático humano Panc1 y xenoinjertos de carcinoma renal ACHN.

Ejemplo 2

Unión a TWEAK humana y de ratón (ELISA).

Se determinó mediante ELISA la unión de anticuerpos anti-TWEAK a TWEAK humana y de ratón. Se inmovilizó TWEAK humana o de ratón recombinantes en una placa Nunc Maxisorp de 384 pocillos a una concentración de 1 µg/ml, 25 µl/pocillo, en tampón de recubrimiento de carbonato 0,5 M, pH 9,5, mediante incubación durante la noche a una temperatura de entre 2°C y 8°C. Tras el bloqueo de la placa con PBS/BSA al 1% durante 1 hora a temperatura ambiente se realizaron dos etapas de lavado (Tween® 20 al 0,1% en PBS) y la incubación con anticuerpos anti-TWEAK a diferentes concentraciones en tampón de bloqueo o en sobrenadantes de hibridoma de dichos anticuerpos, durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras cuatro lavados adicionales, se detectaron los anticuerpos con anticuerpo anti-HRP de hámster diluido 1:5.000 en tampón de bloqueo, durante 1 hora a temperatura ambiente. Se reveló la señal mediante la adición de ABTS® (Roche Diagnostics GmbH) durante 10 a 30 minutos tras cuatro etapas de lavado adicionales. Se leyó la absorbancia a 405 nm.

Ejemplo 3

Determinación de la vida media de los complejos de anticuerpo-TWEAK mediante Biacore

Se utilizó un instrumento Biacore 2000 con un detector Biacore recubierto de estreptavidina incorporado en el sistema. El tampón HBS-ET del sistema (HEPES 10 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, Tween® 20 al 0,05%) se utilizó a un caudal de 100 µl/minuto. El tampón de muestras era el tampón del sistema. Se inmovilizó TWEAK soluble humano biotinilado y TWEAK soluble murino biotinilado en diferentes celdas de flujo en el detector SA a 150 RU cada uno. Se utilizó la celda de flujo FC1 como celda de referencia de blanco. Se inyectó cada anticuerpo en el sistema como analito a una concentración de 100 nM a un caudal de 100 µl/minuto durante un tiempo de asociación de 2 minutos. Se realizó un seguimiento de la disociación de los complejos inmunológicos durante 5 minutos. Se lavó la superficie del detector con HBS-ET durante 10 segundos y se regeneró utilizando inyecciones de 2x2 minutos con glicina 10 mM, pH 2,25. Se realizó este procedimiento a 25°C. Se utilizó la etapa limitante de la tasa cinética de la etapa de disociación del complejo en el intervalo [240s-300s] para el cálculo de la tasa de disociación, kd [1/s] (programa informático Biacore Evaluation Software 4.0). Utilizando la ecuación $t_{1/2} \text{ dis.} = \ln(2) / (60 \times k_d)$ se calcularon las vidas medias de los complejos inmunológicos (en minutos). Se muestran los resultados en las tablas 5 y 6b.

Tabla 5:

Anticuerpo		TWEAK humana t/2 dis. [min] 25 °C
TW202	Hámster	53
TW202chi	Quimérico ¹⁾	n.d.
TW205	Hámster	30
TW205chi	Quimérico ¹⁾	n.d.
TW212	Hámster	20
TW212chi	Quimérico ¹⁾	13

¹⁾: cadena ligera kappa humana, SEC ID nº 25 e IgG1 humana, SEC ID nº 27

Ejemplo 4

Neutralización de la interacción TWEAK humana-Fn14

Se demostró el bloqueo de la interacción TWEAK humana/Fn14 humana mediante ELISA de interacción de receptores. Se recubrieron placas Maxisorp® (Nunc) de 96 pocillos con 100 µl

de Fn14 humana:Fc 1 µg/ml (dominio extracelular de Fn14 humana (aminoácidos 1 a 75) fusionado a la porción Fc de la IgG1 humana) en PBS por pocillo durante 1,5 horas a temperatura ambiente y se bloquearon con una solución de FBS al 5% en PBS durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo agitación. Simultáneamente, se incubó TWEAK soluble humana etiquetada con Flag (aminoácidos 106 a 249) a una concentración de 2,5 ng/ml en solución de bloqueo, con diferentes concentraciones de anticuerpos anti-TWEAK o de sobrenadante de hibridoma durante 2 horas a temperatura ambiente bajo agitación. Tras lavar la placa recubierta con Fn14 una vez con tampón de lavado (Tween® 20 al 0,1% en PBS), se transfirieron 100 µl de la solución de TWEAK-anticuerpo a cada pocillo y la placa se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente, seguido de cuatro lavados con tampón de lavado. Se llenaron los pocillos con 100 µl de anticuerpo de detección anti-FLAG-HRP, diluido 1:5.000 en tampón de bloqueo, y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras cuatro etapas de lavado adicionales, se reveló la señal mediante la adición de 100 µl de solución de 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) durante aproximadamente diez minutos. Se detuvo la reacción mediante la adición de 100 µl de HCl 1 N, y se midió la absorbancia a 450 nm (longitud de onda de referencia: 620 nm). Se muestran los resultados en la Tabla 6.

Ejemplo 5

Neutralización de la interacción TWEAK-Fn14 (ratón)

La ELISA de interacción de TWEAK de ratón/Fn14 de ratón siguió un principio similar al descrito para las proteínas humanas, aunque se utilizó un sistema de detección diferente, ya que la proteína TWEAK soluble de ratón no se etiquetó. Brevemente, se recubrieron placas Maxisorp con Fn14:Fc de ratón (dominio extracelular de Fn14 de ratón (aminoácidos 1 a 75) fusionado con la porción Fc de la IgG1 humana) tal como se ha descrito anteriormente para Fn14:Fc humana, seguido del bloqueo y el lavado. Se preincubó TWEAK soluble de ratón a una concentración de 4 ng/ml con anticuerpos anti-TWEAK o sobrenadante de hibridoma en tampón de bloqueo y se añadieron 100 µl de la mezcla a cada pocillo de la placa recubierta con Fn14. Tras 1 hora de incubación a temperatura ambiente y cuatro lavados, se añadió anticuerpo anti-TWEAK de ratón a una concentración de 125 ng/ml en tampón de bloqueo, durante 1 hora a temperatura ambiente, seguido de cuatro etapas de lavado adicionales. Se detectó el anticuerpo de TWEAK mediante incubación con estreptavidina-HRP, diluido 1:5.000 en tampón de bloqueo, durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se reveló la señal y se midió la absorbancia tal como se ha indicado anteriormente. Se muestran los resultados en la Tabla 6.

Eiemplo 6
ELISA de secreción de IL-8

Se demostró el bloqueo de la actividad de TWEAK por los anticuerpos anti-TWEAK en un sistema celular utilizando un ensayo de secreción de IL-8 con células de melanoma A375. Se sembraron 10.000 células A375 (ATCC nº CRL1619) por pocillo en una placa de cultivo celular de 96 pocilos en 100 µl de medio de crecimiento (DMEM con 4,5 g/l de glucosa, con piruvato y GlutaMAX™/FBS al 10%) y se incubó a 37°C/5% de CO₂ durante 48 horas. Se preincubó TWEAK soluble recombinante humano a una concentración de 300 ng/ml con diferentes concentraciones de anticuerpos anti-TWEAK en medio de crecimiento durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 50 µl de la mezcla a cada pocillo de la placa celular, seguido de otra incubación de 48 horas para permitir la secreción de IL-8. Se extrajeron 20 µl del sobrenadante celular tras centrifugar la placa durante cinco minutos a 200 x g y se mezclaron con 980 µl de diluyente calibrador RD5P del kit “CXCL8 Quantikine ELISA” (R&D Systems). Se detectó la IL-8 mediante ELISA siguiendo las instrucciones del fabricante. Se muestran los resultados en la Tabla 6.

Tabla 6a:

Anticuerpo		Inhibición de la interacción		Secreción de IL-8
		TWEAK humana IC ₅₀ [ng/ml]	TWEAK murina IC ₅₀ [ng/ml]	IC ₅₀ [ng/ml]
TW-202	Hámster	9,2	9,0	146
TW-202chi	Quimer.	11,8	11,8	269
TW-205	Hámster	8,8	5,1	151
TW-205chi	Quimer.	11,8	5,9	195
TW-212	Hámster	15,1	4,6	112
TW-212chi	Quimer.	13,4	5,7	111

Tabla 6b:

Anticuerpo	Inhibición de la interacción		Secreción de IL-8	Biacore
	TWEAK humana IC ₅₀ [ng/ml]	TWEAK murina IC ₅₀ [ng/ml]	IC ₅₀ [ng/ml]	TWEAK humana t/2 dis. [min] 25 °C

15	14	5	141	18
16	22	7	163	15
17	14	6	146	18
18	16	6	189	16
19	15	7	253	17
20	35	14	401	15
21	12	5	224	17
22	17	5	249	14
23	13	6	242	17
24	20	8	165	15
25	42	18	475	17
26	94	36	222	16

Tabla 6c:

Anticuerpo	Secuencia de cadena ligera variable	Secuencia de cadena pesada variable
15	SEC ID nº57	SEC ID nº68
16	SEC ID nº 57	SEC ID nº69
17	SEC ID nº 57	SEC ID nº70
18	SEC ID nº 57	SEC ID nº71
19	SEC ID nº 57	SEC ID nº72
20	SEC ID nº 57	SEC ID nº73
21	SEC ID nº58	SEC ID nº68
22	SEC ID nº 58	SEC ID nº69
23	SEC ID nº 58	SEC ID nº70
24	SEC ID nº 58	SEC ID nº71
25	SEC ID nº 58	SEC ID nº72
26	SEC ID nº 58	SEC ID nº73

Ejemplo 7

Eficacia antitumoral de anticuerpos anti-TWEAK contra el crecimiento del xenoinjerto de carcinoma pancreático humano Panc1

Diseño del estudio: se implantaron células Panc1 (1×10^7 células/ratón) en ratones SCID-beige subcutáneamente el día 0 del estudio con matrigel (1:1). Los tratamientos se iniciaron el día 15 posterior al implante. El estudio finalizó el día 56.

Grupos

- Vehículo i.p., 2x/semana, n=10
- 20 mg/kg de TW202, i.p., 2x/semana, n=10
- 20 mg/kg de TW205, i.p., 2x/semana, n=10
- 20 mg/kg de TW212, i.p., 2x/semana, n=10

Se pesaron los tumores individualmente al final del estudio. Se muestran los resultados en la Tabla 7.

Tabla 7:

Panc1	Volumen tumoral medio [mm ³]	SD	SEM
Vehículo	580,51	± 69,74	± 22,05
TW202	437,20	± 95,83	± 30,30
TW205	456,40	± 90,84	± 28,72
TW212	356,60	± 62,50	± 19,76

En la fig. 1 se muestran los volúmenes tumorales vs. número de días después del implante de células tumorales.

Ejemplo 8

Efecto de los anticuerpos anti-TWEAK sobre el crecimiento del xenoinjerto del carcinoma renal ACHN

Diseño del estudio: Se implantaron células ACHN (1×10^7 células/ratón) con matrigel (1:1) en ratones desnudos atímicos subcutáneamente el día 0 del estudio. Los tratamientos se iniciaron el día 10 posterior al implante. El estudio finalizó el día 40.

Grupos:

- Vehículo i.p., 2x/semana, n=10
- TW202 (20 mg/kg), i.p., 2x/semana, n=10
- TW205 (20 mg/kg), i.p., 2x/semana, n=10
- TW212 (20 mg/kg) i.p., 2x/semana, n=10

Se midió el volumen medio de los tumores al final del estudio. Se muestran los resultados en la Tabla 8.

Tabla 8:

ACHN	Volumen tumoral medio [mm ³]	SD	SEM
Vehículo	596,04	±241,68	± 76,43
TW202	161,28	± 89,44	± 28,28
TW205	151,64	± 82,46	± 26,08

03

TW212	217,12	$\pm 189,73$	$\pm 60,00$
-------	--------	--------------	-------------

Se muestran en la fig. 2 volúmenes tumorales vs. número de días después del implante de células tumorales.

Reivindicaciones

1. Anticuerpo que se une a TWEAK humana, caracterizado porque comprende como dominio variable de cadena pesada CDR3H seleccionada de entre el grupo que consiste de las secuencias SEC ID nº 8, 16 ó 24.
2. Variante de un anticuerpo en el que se han agotado los epítomos quiméricos, humanizados o de células T, que comprende una cadena ligera variable de secuencia SEC ID nº 1 y una cadena pesada variable de secuencia SEC ID nº 5, de un anticuerpo que comprende una cadena ligera variable de secuencia SEC ID nº 9 y una cadena pesada variable de secuencia SEC ID nº 13 o de un anticuerpo que comprende una cadena ligera variable de secuencia SEC ID nº 17 y una cadena pesada variable de secuencia SEC ID nº 21.
3. Anticuerpo según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende CDR1H de secuencia SEC ID nº 6, CDR2H de secuencia SEC ID nº 7, CDR3H de secuencia SEC ID nº 8 y CDR1L de secuencia SEC ID nº 2, CDR2L de secuencia SEC ID nº 3, CDR3L de secuencia SEC ID nº 4, o porque comprende CDR1H de secuencia SEC ID nº 14, CDR2H de secuencia SEC ID nº 15, CDR3H de secuencia SEC ID nº 16 y CDR1L de secuencia SEC ID nº 10, CDR2L de secuencia SEC ID nº 11, CDR3L de secuencia SEC ID nº 12, o porque comprende CDR1H de secuencia SEC ID nº 22, CDR2H de secuencia SEC ID nº 23, CDR3H de secuencia SEC ID nº 24 y CDR1L de secuencia SEC ID nº 18, CDR2L de secuencia SEC ID nº 19, CDR3L de secuencia SEC ID nº 20, o porque comprende CDR1H de secuencia SEC ID nº 22, CDR2H de secuencia SEC ID nº 74, CDR3H de secuencia SEC ID nº 24 y CDR1L de secuencia SEC ID nº 18, CDR2L de secuencia SEC ID nº 19, CDR3L de secuencia SEC ID nº 20, o porque comprende CDR1H de secuencia SEC ID nº 22, CDR2H de secuencia SEC ID nº 75, CDR3H de secuencia SEC ID nº 24 y CDR1L de secuencia SEC ID nº 18, CDR2L de secuencia SEC ID nº 19 y CDR3L de secuencia SEC ID nº 20.
4. Anticuerpo según la reivindicación 1, caracterizado por una combinación de una secuencia de cadena ligera variable/una secuencia de cadena pesada variable seleccionada de entre el grupo que consiste de SEC ID nº 1/SEC ID nº 5, 1/36, 1/37, 1/38 1/39, 1/40, 1/41, 1/42, 1/43, 32/5, 32/36, 32/37, 32/38, 32/39, 32/40, 32/41, 32/42, 32/43, 33/5, 33/36, 33/37, 33/38, 33/39, 33/40, 33/41, 33/42, 33/43, 34/5, 34/36, 34/37, 34/38 34/39, 34/40, 34/41, 34/42, 34/43, 35/5, 35/36, 35/37, 35/38, 35/39, 35/40, 35/41, 35/42, 35/43; 9/13, 9/48, 9/49; 9/50, 9/51, 9/52, 9/53, 9/54, 44/13, 44/48, 44/49; 44/50, 44/51, 44/52, 44/53, 44/54, 45/13, 45/48, 45/49; 45/50, 45/51, 45/52, 45/53, 45/54,

46/13, 46/48, 46/49; 46/50, 46/51, 46/52, 46/53, 46/54, 47/13, 47/48, 47/49; 47/50, 47/51, 47/52, 47/53, 47/54; 17/21, 17/61, 17/62, 17/63, 17/64, 17/65, 17/66, 17/67, 17/68, 17/69, 17/70, 17/71, 17/72, 17/73, 55/21, 55/61, 55/62, 55/63, 55/64, 55/65, 55/66, 55/67, 55/68, 55/69, 55/70, 55/71, 55/72, 55/73, 56/21, 56/61, 56/62, 56/63, 56/64, 56/65, 56/66, 56/67, 56/68, 56/69, 56/70, 56/71, 56/72, 56/73, 57/21, 57/61, 57/62, 57/63, 57/64, 57/65, 57/66, 57/67, 57/68, 57/69, 57/70, 57/71, 57/72, 57/73, 58/21, 58/61, 58/62, 58/63, 58/64, 58/65, 58/66, 58/67, 58/68, 58/69, 58/70, 58/71, 58/72, 58/73, 59/21, 59/61, 59/62, 59/63, 59/64, 59/65, 59/66, 59/67, 59/68, 59/69, 59/70, 59/71, 59/72, 59/73, 60/21, 60/61, 60/62, 60/63, 60/64, 60/65, 60/66, 60/67, 60/68, 60/69, 60/70, 60/71, 60/72, 60/73.

5. Cadena pesada variable o cadena ligera variable, seleccionada de entre el grupo de las cadenas pesadas o ligeras variables de secuencias SEC ID nº 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73.
6. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende un anticuerpo según las reivindicaciones 1 a 4.
7. Utilización de un anticuerpo según las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de una composición farmacéutica.
8. Utilización de un anticuerpo según las reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento del cáncer.
9. Utilización de un anticuerpo según las reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento del cáncer de colon, de pulmón o de páncreas.
10. Ácido nucleico codificante de una cadena pesada de un anticuerpo que se une a TWEAK, caracterizado porque dicho anticuerpo comprende una región CDR3 de cadena pesada según la reivindicación 1.
11. Vectores de expresión caracterizados porque comprenden un ácido nucleico según la reivindicación 10, para la expresión de un anticuerpo que se une a TWEAK en una célula huésped procariótica o eucariótica.
12. Célula huésped procariótica o eucariótica que comprende un vector según la reivindicación 11.

13. Método para la producción de un anticuerpo recombinante según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se expresa un ácido nucleico según la reivindicación 10 en una célula huésped procariótica o eucariótica, y se recupera dicho anticuerpo a partir de dicha célula o del sobrenadante de cultivo celular.
14. Método para el tratamiento de un paciente que sufre cáncer, caracterizado por la administración en el paciente de un anticuerpo según las reivindicaciones 1 a 4.
15. Anticuerpo según la reivindicación 3, caracterizado porque comprende CDR1H con la secuencia de aminoácido de SEC ID nº22, CDR2H con la secuencia de aminoácido de SEC ID nº22, CDR3H con la secuencia de aminoácido de SEC ID nº24, CDR1L con la secuencia de aminoácido de SEC ID nº18, CDR2L con la secuencia de aminoácido de SEC ID nº19, y CDR3L con la secuencia de aminoácido de SEC ID nº20.
16. Anticuerpo según la reivindicación 3, caracterizado porque comprende CDR1H con la secuencia de aminoácido de SEC ID nº14, CDR2H con la secuencia de aminoácido de SEC ID nº15, CDR3H con la secuencia de aminoácido de SEC ID nº16, CDR1L con la secuencia de aminoácido de SEC ID nº10, CDR2L con la secuencia de aminoácido de SEC ID nº11, y CDR3L con la secuencia de aminoácido de SEC ID nº12.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> F. Hoffmann-La Roche AG
<120> Anticuerpos contra TWEAK humana y usos de los mismos
<130> 26044 WO
<140> EP09004905
<141> 2009-04-02
<160> 75
<170> PatentIn versión 3.2
<210> 1
<211> 217
<212> PRT
<213> Sp. de hámster
<400> 1
Gln Pro Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Arg Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gln His Ser Thr Tyr Tyr
20 25 30
Ile Glu Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Asp Lys Ala Pro Lys Tyr Val Met
35 40 45
Tyr Leu Asp Ser Asp Gly Ser His Ile Lys Gly Asp Gly Ile Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Ala His Arg Tyr Leu Ser Ile Ser
65 70 75 80
Asn Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Ile Tyr His Cys Gly Val Tyr Asp
85 90 95
Ser Thr Ala Gly Ala Val Phe Gly Ser Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110
Gly Gly Pro Lys Ser Ser Pro Lys Val Thr Val Phe Pro Pro Ser Pro
115 120 125
Glu Glu Leu Arg Thr Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Val Asn Asp
130 135 140

- 30 -

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

Ile Asn Asp Gly Val Lys Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Gly Gln Asn
165 170 175

Tyr Met Thr Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Ala Asp Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Asn Arg Val Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Glu Thr Val Glu
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Pro Ala Glu Cys Leu
210 215

<210> 2
<211> 12
<212> PRT
<213> Sp. de hámster

<400> 2

Thr Leu Ser Ser Gln His Ser Thr Tyr Tyr Ile Glu
1 5 10

<210> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> Sp. de hámster

<400> 3

Leu Asp Ser Asp Gly Ser His Ile Lys Gly Asp
1 5 10

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> Sp. de hámster

<400> 4

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

<210> 5
<211> 460
<212> PRT
<213> Sp. de hámster

<400> 5

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Phe Ser Ile Thr Thr Pro
20 25 30

Asp Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Leu Pro Gly Gln Thr Leu Glu
35 40 45

Trp Met Gly Phe Leu Tyr Tyr Glu Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Ala Arg Asp Ala Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Phe Leu Gln Leu Lys Ala Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Lys Tyr Ser Gly Tyr Gly Asn Trp Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Leu Ala Thr Thr Thr Ala Pro
115 120 125

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Ala Cys Asp Ser Thr Thr Ser Thr Thr
130 135 140

Asp Thr Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ser Val Leu His Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Ser Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Lys Gln Pro Ile Thr Cys Asn Val
195 200 205

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

Thr Asp Thr Asp Thr Cys Pro Asn Pro Pro Asp Pro Cys Pro Thr Cys
225 230 235 240

Pro Thr Pro Asp Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
245 250 255

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Thr Pro Lys Ile Thr Cys
260 265 270

Val Val Val Asp Val Ser Glu Glu Glu Pro Asp Val Gln Phe Asn Trp
275 280 285

Tyr Val Asn Asn Val Glu Asp Lys Thr Ala Gln Thr Glu Thr Arg Gln
290 295 300

Arg Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Lys
305 310 315 320

His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Val Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn
325 330 335

Asn Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly
340 345 350

Gln Val Arg Val Pro Gln Ile Tyr Thr Phe Pro Pro Pro Ile Glu Gln
355 360 365

Thr Val Lys Lys Asp Val Ser Val Thr Cys Leu Val Thr Gly Phe Leu
370 375 380

Pro Gln Asp Ile His Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Gln Pro
385 390 395 400

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

Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Asn Val Pro Lys Ser Arg Trp Asp Gln
420 425 430

Gly Asp Ser Phe Thr Cys Ser Val Ile His Glu Ala Leu His Asn His
435 440 445

His Met Thr Lys Thr Ile Ser Arg Ser Leu Gly Asn
450 455 460

<210> 6

67

<211> 12
<212> PRT
<213> Sp. de hámster

<400> 6

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

<210> 7
<211> 16
<212> PRT
<213> Sp. de hámster

<400> 7

Phe Leu Tyr Tyr Glu Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 8
<211> 12
<212> PRT
<213> Sp. de hámster

<400> 8

Arg Lys Tyr Ser Gly Tyr Gly Asn Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 9
<211> 217
<212> PRT
<213> Sp. de hámster

<400> 9

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

Ser Val Lys Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gln His Ser Thr Tyr Tyr
20 25 30

Ile Glu Trp Tyr Gln Gln His Pro Asp Lys Ala Pro Arg Tyr Val Met
35 40 45

Tyr Val Asp Ser Asp Gly Ser His Ile Lys Gly Asp Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Ala Arg Arg Tyr Leu Ser Ile Ser
65 70 75 80

Asn Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Ile Tyr His Cys Gly Val Tyr Asp
85 90 95

Ser Thr Ala Gly Ala Val Phe Gly Ser Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

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

Glu Glu Leu Arg Thr Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Val Asn Asp
130 135 140

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

Ile Asn Asp Gly Val Lys Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Gly Gln Asn
165 170 175

Tyr Met Thr Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Ala Asp Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Asn Arg Val Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Glu Thr Val Glu
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Pro Ala Glu Cys Leu
210 215

<210> 10
<211> 12
<212> PRT
<213> Sp. de hámster

<400> 10

Thr Leu Ser Ser Gln His Ser Thr Tyr Tyr Ile Glu
1 5 10

<210> 11
<211> 11
<212> PRT
<213> Sp. de hámster

<400> 11

Val Asp Ser Asp Gly Ser His Ile Lys Gly Asp
1 5 10

<210> 12

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Sp. de hámster

<400> 12

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

<210> 13
 <211> 460
 <212> PRT
 <213> Sp. de hámster

<400> 13

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Phe Ser Ile Thr Thr Pro
 20 25 30

Asp Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Gln Thr Leu Glu
 35 40 45

Trp Met Gly Phe Leu Tyr Tyr Glu Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Ala Arg Asp Ala Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

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

Cys Val Arg Arg Lys Tyr Ser Gly Tyr Gly Asn Trp Phe Ala Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Thr Thr Thr Ala Pro
 115 120 125

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Ala Cys Asp Ser Thr Thr Ser Thr Thr
 130 135 140

Asp Thr Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 165 170 175

Phe Pro Ser Val Leu His Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Ser Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Lys Gln Pro Ile Thr Cys Asn Val
195 200 205

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

Thr Asp Thr Asp Thr Cys Pro Asn Pro Pro Asp Pro Cys Pro Thr Cys
225 230 235 240

Pro Thr Pro Asp Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
245 250 255

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Thr Pro Lys Ile Thr Cys
260 265 270

Val Val Val Asp Val Ser Glu Glu Glu Pro Asp Val Gln Phe Asn Trp
275 280 285

Tyr Val Asn Asn Val Glu Asp Lys Thr Ala Gln Thr Glu Thr Arg Gln
290 295 300

Arg Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Lys
305 310 315 320

His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Val Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn
325 330 335

Asn Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly
340 345 350

Gln Val Arg Val Pro Gln Ile Tyr Thr Phe Pro Pro Pro Ile Glu Gln
355 360 365

Thr Val Lys Lys Asp Val Ser Val Thr Cys Leu Val Thr Gly Phe Leu
370 375 380

Pro Gln Asp Ile His Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Gln Pro
385 390 395 400

Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

68

405

410

415

Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Asn Val Pro Lys Ser Arg Trp Asp Gln
420 425 430

Gly Asp Ser Phe Thr Cys Ser Val Ile His Glu Ala Leu His Asn His
435 440 445

His Met Thr Lys Thr Ile Ser Arg Ser Leu Gly Asn
450 455 460

<210> 14
<211> 12
<212> PRT
<213> Sp. de hámster

<400> 14

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

<210> 15
<211> 16
<212> PRT
<213> Sp. de hámster

<400> 15

Phe Leu Tyr Tyr Glu Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 16
<211> 12
<212> PRT
<213> Sp. de hámster

<400> 16

Arg Lys Tyr Ser Gly Tyr Gly Asn Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 17
<211> 218
<212> PRT
<213> Sp. de hámster

<400> 17

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Val Asp Gly Ser Glu Lys Arg
145 150 155 160

Asp Gly Val Leu Gln Ser Val Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Ser Leu Thr Lys Ala Asp Tyr Glu Arg
180 185 190

His Asn Leu Tyr Thr Cys Glu Val Thr His Lys Thr Ser Thr Ala Ala
195 200 205

Ile Val Lys Thr Leu Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

<210> 18

<211> 15

<212> PRT

<213> Sp. de hámster

<400> 18

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Gly Pro Ile His Leu Met His
1 5 10 15

<210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> Sp. de hámster

<400> 19

Gly Ala Ser Asn Pro Glu Ser
1 5

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> Sp. de hámster

<400> 20

Gln Gln Gly Lys Glu Ser Pro Arg Thr
1 5

<210> 21
<211> 446
<212> PRT
<213> Sp. de hámster

<400> 21

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

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

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

Met Gly Gln Ile Tyr Asn Lys Gly Asn Thr Asp Asn Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Gln Ile Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

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

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

Ile Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Thr Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ala Cys Asp Ser Thr Thr Ser Thr Thr Asn Thr Val
130 135 140

Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

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

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

Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
195 200 205

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Gly Asp Gly Ser
210 215 220

Gly Cys Lys Pro Cys Thr Cys Pro Gly Pro Glu Val Ser Ser Val Phe
225 230 235 240

Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Ser Leu Ser Pro
245 250 255

Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Gln Asp Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Ser Trp Phe Ile Asp Gly Lys Glu Val His Thr Ala Val Thr
275 280 285

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

Leu Pro Ile Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys
305 310 315 320

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

Lys Arg Arg Gly Gln Leu Gln Val Pro Gln Val Tyr Thr Met Pro Pro

- 41 -

340 345 350

Pro Lys Glu Gln Leu Thr Gln Ser Gln Val Ser Leu Thr Cys Met Ile
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Glu Asp Ile Asp Val Ala Trp Gln Lys Asn Gly
370 375 380

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

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

Glu Lys Gly Asp Thr Phe Thr Cys Ser Val Val His Glu Ala Leu His
420 425 430

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

<210> 22
<211> 11
<212> PRT
<213> Sp. de hámster

<400> 22

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

<210> 23
<211> 16
<212> PRT
<213> Sp. de hámster

<400> 23

Gln Ile Tyr Asn Lys Gly Asn Thr Asp Asn Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 24
<211> 10
<212> PRT
<213> Sp. de hámster

<400> 24

Val Phe Trp Asp Asp Ala Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 25
<211> 107
<212> PRT
<213> Human

<400> 25

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 26
<211> 105
<212> PRT
<213> Humano

<400> 26

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

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
20 25 30

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
35 40 45

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
50 55 60

- 43 -

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
65 70 75 80

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
85 90 95

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 27
<211> 330
<212> PRT
<213> Humano

<400> 27

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

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

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

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

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

- 44 -

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

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 28
<211> 330
<212> PRT
<213> Humano

<400> 28

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

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

- 45 -

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

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

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

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

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

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

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 29
<211> 330
<212> PRT
<213> Humano

<400> 29

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

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

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

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

28

- 47 -

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

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

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 30
<211> 327
<212> PRT
<213> Humano

<400> 30

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

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

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

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

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 31
<211> 327
<212> PRT
<213> Humano

<400> 31

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

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

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

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

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

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

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 32
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

- 51 -

<220>

<223> Variante humanizada de la cadena ligera 202-LC1 del anticuerpo 202

<400> 32

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

Ser Val Lys Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gln His Ser Thr Tyr Tyr
20 25 30

Ile Glu Trp His Gln Gln Gln Pro Glu Lys Gly Pro Arg Tyr Leu Met
35 40 45

Lys Leu Asp Ser Asp Gly Ser His Ile Lys Gly Asp Gly Ile Pro Asp
50 55 60

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

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

Ser Thr Ala Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 33

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Variante humanizada de la cadena ligera 202-LC2 del anticuerpo 202

<400> 33

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

Ser Ile Lys Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gln His Ser Thr Tyr Tyr
20 25 30

Ile Glu Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Arg Ser Pro Gln Tyr Ile Met
35 40 45

Lys Leu Asp Ser Asp Gly Ser His Ile Lys Gly Asp Gly Ile Pro Asp
50 55 60

- 52 -

Arg Phe Met Gly Ser Ser Ser Gly Ala Asp Arg Tyr Leu Thr Phe Ser
65 70 75 80

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

Ser Thr Ala Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 34

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Variante humanizada de la cadena ligera 202-LC3 del anticuerpo 202

<400> 34

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

Ser Val Lys Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gln His Ser Thr Tyr Tyr
20 25 30

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

Lys Leu Asp Ser Asp Gly Ser His Ile Lys Gly Asp Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Ser Thr Ala Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 35

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Variante humanizada de la cadena pesada 202-LC4 del anticuerpo 202

<400> 35

- 53 -

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

Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gln His Ser Thr Tyr Tyr
20 25 30

Ile Glu Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met
35 40 45

Arg Leu Asp Ser Asp Gly Ser His Ile Lys Gly Asp Gly Ile Pro Asp
50 55 60

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

Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Val Tyr Asp
85 90 95

Ser Thr Ala Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 36
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 202-HC1 del anticuerpo 202

<400> 36

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Ile Thr Thr Pro
20 25 30

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

Trp Ile Gly Phe Leu Tyr Tyr Glu Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

- 54 -

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Lys Tyr Ser Gly Tyr Gly Asn Trp Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 37
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 202-HC2 del anticuerpo 202

<400> 37

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Ile Thr Thr Pro
20 25 30

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

Trp Ile Gly Phe Leu Tyr Tyr Glu Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Lys Tyr Ser Gly Tyr Gly Asn Trp Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 38
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> Variante humanizada de la cadena pesada 202-HC3 del anticuerpo 202

<400> 38

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Ile Thr Thr Pro
20 25 30

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

Trp Ile Gly Phe Leu Tyr Tyr Glu Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Lys Tyr Ser Gly Tyr Gly Asn Trp Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 39

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Variante humanizada de la cadena pesada 202-HC4 del anticuerpo 202

<400> 39

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Ile Thr Thr Pro
20 25 30

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

- 56 -

Trp Ile Gly Phe Leu Tyr Tyr Glu Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Lys Tyr Ser Gly Tyr Gly Asn Trp Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 40
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 202-HC5 del anticuerpo 202
<400> 40

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Ile Thr Thr Pro
20 25 30

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

Trp Ile Gly Phe Leu Tyr Tyr Glu Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Lys Tyr Ser Gly Tyr Gly Asn Trp Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

8j

115

120

<210> 41
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 202-HC6 del anticuerpo 202

<400> 41

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Ile Thr Thr Pro
20 25 30

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

Trp Ile Gly Phe Leu Tyr Tyr Glu Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Lys Tyr Ser Gly Tyr Gly Asn Trp Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 42
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 202-HC7 del anticuerpo 202

<400> 42

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

- 58 -

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Ile Thr Thr Pro
20 25 30

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

Trp Leu Ala Phe Leu Tyr Tyr Glu Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Arg Lys Tyr Ser Gly Tyr Gly Asn Trp Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 202-HC8 del anticuerpo 202
<400> 43

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Ile Thr Thr Pro
20 25 30

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

Trp Leu Ala Phe Leu Tyr Tyr Glu Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85

90

95

Cys Ala Arg Arg Lys Tyr Ser Gly Tyr Gly Asn Trp Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 44
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena ligera 205-LC1 del anticuerpo 205
<400> 44

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

Ser Val Lys Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gln His Ser Thr Tyr Tyr
20 25 30

Ile Glu Trp His Gln Gln Gln Pro Glu Lys Gly Pro Arg Tyr Leu Met
35 40 45

Lys Val Asp Ser Asp Gly Ser His Ile Lys Gly Asp Gly Ile Pro Asp
50 55 60

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

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

Ser Thr Ala Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 45
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena ligera 205-LC2 del anticuerpo 205
<400> 45

- 60 -

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

Ser Val Lys Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gln His Ser Thr Tyr Tyr
20 25 30

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

Lys Val Asp Ser Asp Gly Ser His Ile Lys Gly Asp Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Ser Thr Ala Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 46

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Variante humanizada de la cadena ligera 205-LC3 del anticuerpo 205

<400> 46

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

Ser Ile Lys Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gln His Ser Thr Tyr Tyr
20 25 30

Ile Glu Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Arg Ser Pro Gln Tyr Ile Met
35 40 45

Lys Val Asp Ser Asp Gly Ser His Ile Lys Gly Asp Gly Ile Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Met Gly Ser Ser Ser Gly Ala Asp Arg Tyr Leu Thr Phe Ser
65 70 75 80

Asn Leu Gln Ser Asp Asp Glu Ala Glu Tyr His Cys Gly Val Tyr Asp

85

90

95

Ser Thr Ala Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 47
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 205-LC4 del anticuerpo 205
<400> 47

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

Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gln His Ser Thr Tyr Tyr
20 25 30

Ile Glu Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met
35 40 45

Arg Val Asp Ser Asp Gly Ser His Ile Lys Gly Asp Gly Ile Pro Asp
50 55 60

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

Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Val Tyr Asp
85 90 95

Ser Thr Ala Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 48
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 205-HC1 del anticuerpo 205
<400> 48

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

- 62 -

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Ile Thr Thr Pro
20 25 30

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

Trp Ile Gly Phe Leu Tyr Tyr Glu Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Lys Tyr Ser Gly Tyr Gly Asn Trp Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 49
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 205-HC2 del anticuerpo 205
<400> 49

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Ile Thr Thr Pro
20 25 30

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

Trp Ile Gly Phe Leu Tyr Tyr Glu Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

- 63 -

85 90 95
Cys Ala Arg Arg Lys Tyr Ser Gly Tyr Gly Asn Trp Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 50
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 205-HC3 del anticuerpo 205
<400> 50

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Ile Thr Thr Pro
20 25 30

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

Trp Ile Gly Phe Leu Tyr Tyr Glu Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Lys Tyr Ser Gly Tyr Gly Asn Trp Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 51
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> Variante humanizada de la cadena pesada 205-HC4 del anticuerpo 205

<400> 51

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Ile Thr Thr Pro
20 25 30

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

Trp Ile Gly Phe Leu Tyr Tyr Glu Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Lys Tyr Ser Gly Tyr Gly Asn Trp Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 52

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Variante humanizada de la cadena pesada 205-HC5 del anticuerpo 205

<400> 52

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Ile Thr Thr Pro
20 25 30

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

Trp Ile Gly Phe Leu Tyr Tyr Glu Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50		55		60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe				
65		70		75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr				
	85		90	95
Cys Ala Arg Arg Lys Tyr Ser Gly Tyr Gly Asn Trp Phe Ala Tyr Trp				
	100		105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser				
	115		120	
<210> 53				
<211> 122				
<212> PRT				
<213> Artificial				
<220>				
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 205-HC6 del anticuerpo 205				
<400> 53				
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln				
1	5		10	15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Ile Thr Thr Pro				
	20		25	30
Asp Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu				
	35		40	45
Trp Leu Ala Phe Leu Tyr Tyr Glu Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser				
	50		55	60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val				
65		70		75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr				
	85		90	95
Cys Ala His Arg Lys Tyr Ser Gly Tyr Gly Asn Trp Phe Ala Tyr Trp				
	100		105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser				
	115		120	

<210> 54
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 205-HC7 del anticuerpo 205
<400> 54

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Ile Thr Thr Pro
20 25 30

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

Trp Leu Ala Phe Leu Tyr Tyr Glu Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Lys Tyr Ser Gly Tyr Gly Asn Trp Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 55
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena ligera 212-LC1 del anticuerpo 212
<400> 55

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

Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Gly

98

- 67 -

	20		25		30
Pro Ile His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	35		40		45
Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Pro Glu Ser Gly Val 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 Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Lys		85		90	95
Glu Ser Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		100		105	110
 <210> 56 <211> 111 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> Variante humanizada de la cadena ligera 212-LC2 del anticuerpo 212 <400> 56					
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly	1		5		10
					15
Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Gly		20		25	30
Pro Ile His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	35		40		45
Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Pro Glu Ser Gly Val 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 Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Lys		85		90	95
Glu Ser Pro Arg Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys		100		105	110

<210> 57
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena ligera 212-LC3 del anticuerpo 212
<400> 57

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

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

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

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

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

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

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

<210> 58
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena ligera 212-LC4 del anticuerpo 212
<400> 58

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

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

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

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

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

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Lys
85 90 95

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

<210> 59
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena ligera 212-LC5 del anticuerpo 212

<400> 59

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

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

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

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

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

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

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

<210> 60
<211> 111
<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Variante humanizada de la cadena ligera 212-LC6 del anticuerpo 212

<400> 60

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

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

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

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

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

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

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

<210> 61

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC5 del anticuerpo 212

<400> 61

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

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

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

Ile Gly Gln Ile Tyr Asn Lys Gly Asn Thr Asp Asn Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 62

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC6 del anticuerpo 212

<400> 62

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

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

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

Ile Gly Gln Ile Tyr Asn Lys Gly Asn Thr Asp Asn Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 63
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC7 del anticuerpo 212

<400> 63

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

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

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

Ile Gly Gln Ile Tyr Asn Lys Gly Asn Thr Asp Asn Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 64
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC8 del anticuerpo 212

<400> 64

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

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

101

- 73 -

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

Ile Gly Gln Ile Tyr Asn Lys Gly Asn Thr Asp Asn Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Cys Cys
85 90 95

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 65
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC9 del anticuerpo 212
<400> 65

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

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

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

Ile Gly Gln Ile Tyr Asn Lys Gly Asn Thr Asp Asn Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 66
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC10 del anticuerpo 212

<400> 66

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

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

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

Ile Gly Gln Ile Tyr Asn Lys Gly Asn Thr Asp Asn Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 67
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC11 del anticuerpo 212

<400> 67

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

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

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

Ile Gly Gln Ile Tyr Asn Lys Gly Asn Thr Asp Asn Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 68

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC6NPA del anticuerpo
212

<400> 68

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

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

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

Ile Gly Gln Ile Tyr Asn Lys Gly Asn Thr Asp Asn Asn Pro Ala Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 69
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC6SPS del anticuerpo
212

<400> 69

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

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

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

Ile Gly Gln Ile Tyr Asn Lys Gly Asn Thr Asp Asn Ser Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 70
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC7NPA del anticuerpo 212

<400> 70

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

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

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

Ile Gly Gln Ile Tyr Asn Lys Gly Asn Thr Asp Asn Asn Pro Ala Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 71
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC7SPS del anticuerpo 212

<400> 71

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

- 78 -

1 5 10 15

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

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

Ile Gly Gln Ile Tyr Asn Lys Gly Asn Thr Asp Asn Ser Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 72
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC9NPA del anticuerpo
212

<400> 72

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

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

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

Ile Gly Gln Ile Tyr Asn Lys Gly Asn Thr Asp Asn Asn Pro Ala Leu
50 55 60

Lys Ser Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

102

- 79 -

65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 73
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Variante humanizada de la cadena pesada 212-HC9SPS del anticuerpo
212

<400> 73

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

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

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

Ile Gly Gln Ile Tyr Asn Lys Gly Asn Thr Asp Asn Ser Pro Ser Leu
 50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 74

193

- 80 -

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

<220>
<223> Anticuerpo 212 CDR2H_NPA

<400> 74

Gln Ile Tyr Asn Lys Gly Asn Thr Asp Asn Asn Pro Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

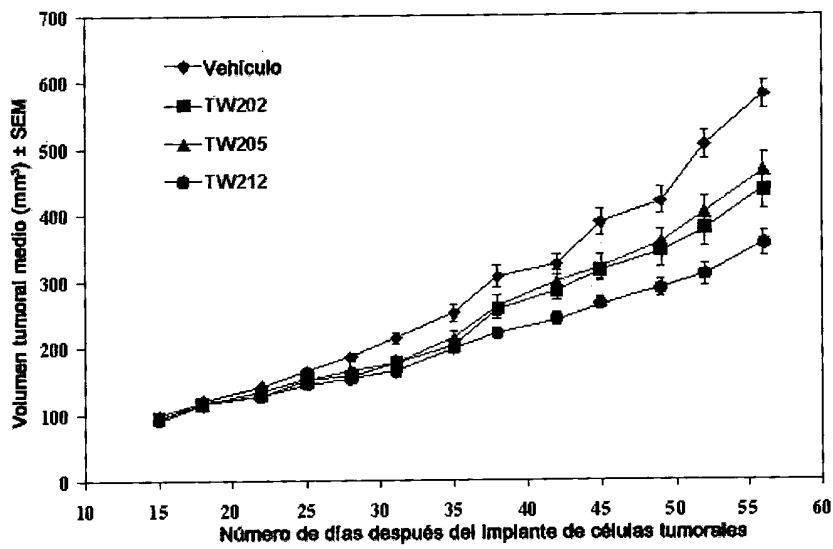
<210> 75
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo 212 CDR2H_SPS

<400> 75

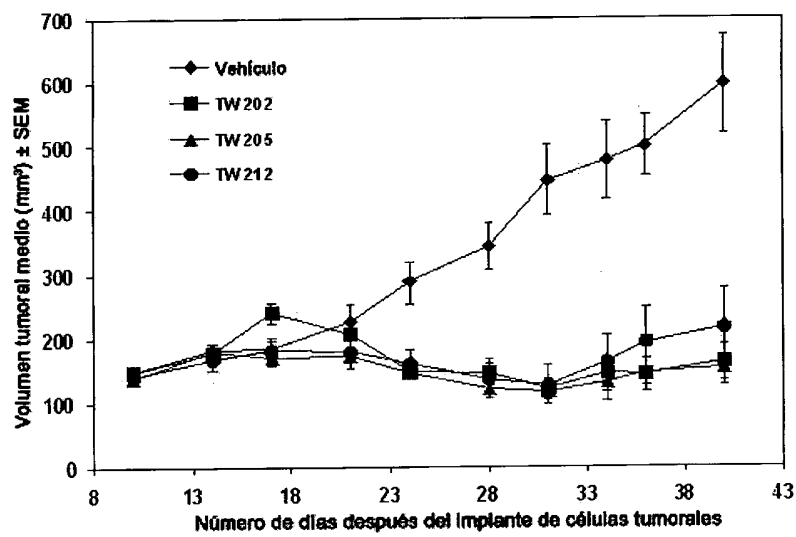
Gln Ile Tyr Asn Lys Gly Asn Thr Asp Asn Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

Figura 1



Mo

Figura 2



TRADUCCION OFICIAL No. 2011-08-08-483
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Caso 26044

FOTOCOPIA FIEL

TRASPASO

Yo/Nosotros, el suscrito
Monika Baehner, bióloga, ciudadana alemana
Slevogtstraße 24
D-81379 München, Alemania

Hendrik Knoetgen, bioquímico, ciudadano alemán
Agathe-Fleissner-Weg 16
D-82377 Penzberg, Alemania

Jens Niewoehner, bioquímico, ciudadano alemán
Schuchstrasse 15
D-81477 Muenchen, Alemania

CEDENTE(S), por el presente declaro que somos el co-propietario de la invención
llamada:

Anticuerpos contra la proteína TWEAK humana y usos de los mismos

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
26044 EP	02.04.2009	09004905.7

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros he vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

El presente traspaso es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de este traspaso dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar por lo tanto el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Penzberg, Alemania
el

(firma: ilegible)	Monika Baehner	31 de julio de 2009
(firma: ilegible)	Hendrik Knoetgen	6 de agosto de 2009
(firma: ilegible)	Jens Niewoehner	31 de julio de 2009

Archivo-No. R 1155 / 2009
del 31 de julio de 2009 / ms

Por el presente certifico que el documento adjunto y sellado al presente fue
firmado hoy en mi presencia por

La señora Dr. Monika Bähner, nacida el 14.11.1969, residente en Fichtenstr. 10,
82377 Penzberg, identificada con la tarjeta de identidad de Alemania,

El señor Jens Niewöhner, nacido el 17.11.1967, residente en Schuchstr. 15,
81477 München, identificado con la tarjeta de identidad de Alemania.

Penzberg, 31 de julio de 2009

(firma: ilegible)
Dr. Manfred Reisnecker,
Notario en Weilheim i. OB, República Federal de Alemania

Archivo-No. S 1093 / 2009

del 31 de julio de 2009 / li

Por el presente certifico que el documento adjunto y sellado al presente fue firmado hoy en mi presencia por

El señor Dr. Hendrik Knötgen, nacido el 30.08.1971, residente en Agathe-Fleissner-Weg 16, 82377 Penzberg, identificada con la tarjeta de identidad de Alemania,

Penzberg, 6 de agosto de 2009

(firma: ilegible)

Dr. Benedikt Selbherr,

Notario en Weilheim i. OB, República Federal de Alemania

Fotocopia fiel:

Basilea (Suiza), este día 10 (diez) de mayo de 2010 (dos mil diez).

Oblea Notarial

(firma: ilegible)

BV 307/2010

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2011 AGO - 9
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

1. País: Suiza
- Este documento oficial
2. ha sido firmado por (ilegible)
3. actuando como Notario Público
4. y certificado por el sello del anterior nombrado

Certificado

5. en Basilea
6. el 12 de mayo de 2010
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea
8. No. 3303 / 6437
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)
- Cancillería de Estado
- Helena Schaffner
- Ciudad de Basilea

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
0868
CIVIL
ARCE
ESTAMPILLA
SINTEMAS

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 8 de agosto de 2011, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

(JLLCCO: 303600.DOC v.1)5

114

Assignment

For true photocopy

I/WE, the undersigned

Monika Baehner, Biologist, a German citizen
Slevogtstraße 24
D-81379 München, Germany

Hendrik Knoetgen, Biochemist, a German citizen
Agathe-Fleissner-Weg 16
D-82377 Penzberg, Germany

Jens Niewoehner, Biochemist, a German citizen
Schuchstrasse 15
D-81477 Muenchen, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Antibodies against human TWEAK and uses thereof

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
26044 EP	02.04.2009	09004905.7

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

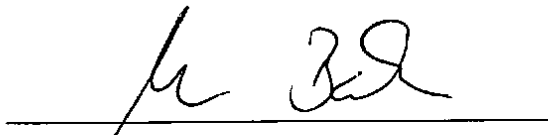
By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Notarization required

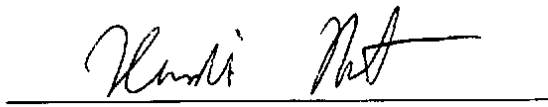
ms

Signed at Penzberg, Germany

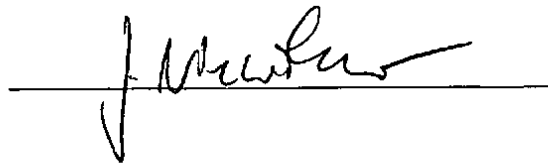
on



Monika Bachner July 31, 2009



Hendrik Knoetgen August 6, 2009



Jens Niewoehner July 31, 2009

File-No. R 1155/2009

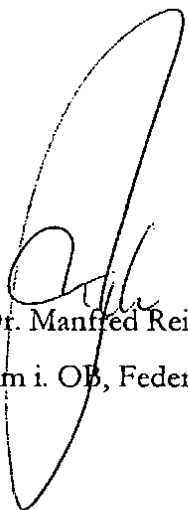
of July 31, 2009 / ms

I hereby certify that the document affixed and sealed hereto was signed today in my presence by

Mrs. Dr. Monika Böhner, born on 14.11.1969, residing at Fichtenstr. 10, 82377 Penzberg, identified by her German identity card,

Mr. Jens Niewöhner, born on 17.11.1967, residing at Schuchstr. 15, 81477 München, identified by his German identity card.

Penzberg, July 31, 2009



Dr. Manfred Reisnecker,

Notary in Weilheim i. OB, Federal Republic of Germany

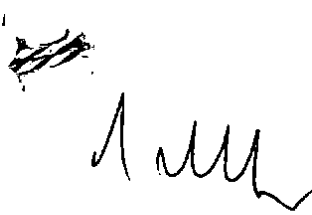
File-No. S 1093 / 2009

of August 6, 2009 / li

I hereby certify that the document affixed and sealed hereto was signed today in my presence by

Mr. Dr. Hendrik Knötgen, born on 30.08.1971, residing at Agathe-Fleissner-Weg 16, 82377 Penzberg, identified by his German identity card.

Penzberg, August 6. 2009



Dr. Benedikt Selbherr,

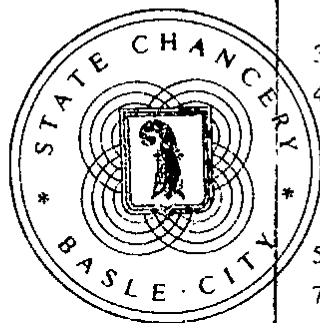
Notary in Weilheim i. OB, Federal Republic of Germany

For true photocopy:

B a s e l (Switzerland), this 10th (tenth) day of May 2010 (two thousand and ten).

BV 307/2010

M. Chiffre



APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *Dr. iur. Ch. Nest*

3. in his/her function as *notary public*

4. and certified by the seal of the *above mentioned*

Certified **12. Mai 2010**

5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *3303/6437*

9. Seal /stamp:

10. Signature

Helena Schaffner
Helena Schaffner