

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones



PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

11-106887

54. TÍTULO

ANTICUERPOS ANTI-MST1R Y USOS DE LOS MISMOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

DOMICILIO

TOKYO, JAPON

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Ubaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

10-09-2011

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 11-106887- -00000-0000**Fecha: 2011-08-23 11:41:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 271**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.**2****SOLICITANTE
(71)**Nombre: **DAIICHI SANKYO COMPANY,
LIMITED**Sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Japón.Dirección: 3-5-1, Nihonbashi Honcho,
Chuo-ku,
Tokio 103-8426,
Japón,Domicilio: Tokio,
Japón**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

3**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344T.P 23.555**4****INVENTOR (ES)
(72)****1. Reimi KAWAIDA**c/o DAIICHI SANKYO COMPANY,
LIMITED1-16-13, Kitakasai, Edogawa-ku,
Tokyo 134-8630,
Japón**3. Toshinori AGATSUMA**c/o DAIICHI SANKYO COMPANY,
LIMITED1-16-13, Kitakasai, Edogawa-ku,
Tokyo 134-8630,
Japón**5. Sandra MILLER**Traminerstr. 17,
81547 Munich,
Alemania**2. Toshiaki OHTSUKA**c/o DAIICHI SANKYO COMPANY,
LIMITED1-16-13, Kitakasai, Edogawa-ku,
Tokyo 134-8630,
Japón**4. Philip RODLEY**c/o DAIICHI SANKYO COMPANY,
LIMITED1-16-13, Kitakasai, Edogawa-ku,
Tokyo 134-8630,
Japón**6. Ulrike SCHUBERT**Beinhoferstr. 3,
81247 Munich,
Alemania**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/JP2010/052479Fecha: 10 de febrero de 2010Publicación Internacional No. WO 2010/093055 A1Fecha: 19 de agosto de 2010**6****Título (54)****ANTICUERPOS ANTI-MST1R Y USOS DE LOS MISMOS****7****Clasificación Internacional (51) A61P 035/000**

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	<u>US</u>	<u>10 de febrero de 2009</u>	<u>61/151,411</u>

9

Comprobante de pago No.: 11-0078907

Comprobante de pago No.: 11-0073982

Comprobante de pago No.: 11-0076322

Comprobante de pago No.: 11-0076323

Comprobante de pago No.: 11-0078897

Comprobante de pago No.: 11-0078951

Fecha: 16 de agosto de 2011

Fecha: 02 de agosto de 2011

Fecha: 08 de agosto de 2011

Fecha: 08 de agosto de 2011

Fecha: 16 de agosto de 2011

Fecha: 16 de agosto de 2011

10

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.

☒ Comprobante de pago por 53 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$1.431.000.oo

☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒ Poder de la sociedad **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.**

☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐ Declaraciones.

☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/093055 A1.

☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

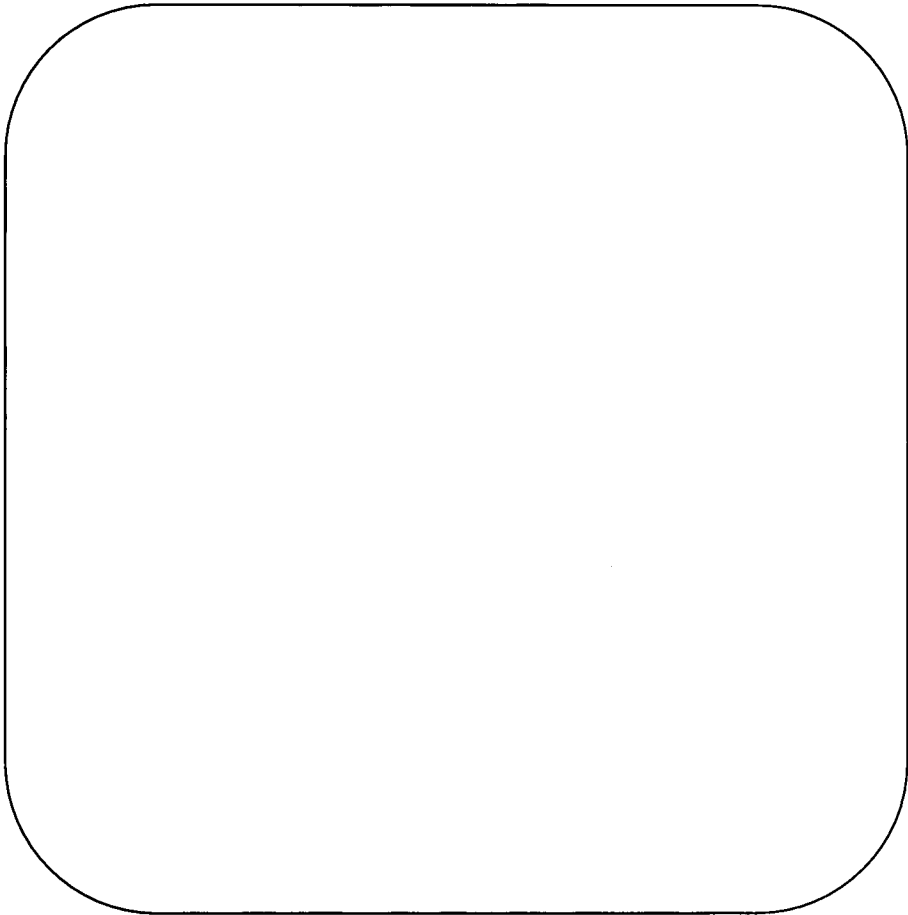
☐ Arte final 12x12

☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555



SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/093055 A1

Descripción:

Páginas 77 en español

Reivindicaciones: Número (s) 63

Figuras: Número (s) 17

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Listado de Secuencias.

4. ☒ Invitación a corregir defectos de la solicitud internacional.

5. ☒ Extracto de publicación.

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

Notaría
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 14

DE LA ESCRITURA NUMERO: 1039
FECHA: 25/Febrero/2010

ACTO O CONTRATO:
REVOCACION DE PODER, PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
CHAVARRO ARISTIZABAL JORGE y otros



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notariasexta@etb.net.co

7 700004 335964

1



ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - -1039 - - - -

- - - - -MIL TREINTA Y NUEVE - - - - -

DE FECHA: FEBRERO VEINTICINCO (25) - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2.010) - - - - -

OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6a) DEL CIRCULO

DE BOGOTA D.C. -----

CLASE DE ACTO O CONTRATO: PODER ESPECIAL y REVOCATORIA -----

DE: CAVELIER ABOGADOS -----

A: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, NIDIA OSORIO LÓPEZ, OSCAR FERNANDO
CORREA BARBOSA, EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY y JORGE
CHAVARRO ARIZTIZABAL -----

En la ciudad de Bogotá D.C. República de Colombia, ante mí, AMPARO -----

QUINTERO ARTURO / Notaria sexta (6a.) ----- de éste círculo notarial, se otorgó la

presente escritura pública que se consigna en los siguientes términos: -----

COMPARECENCIA: Con minuta escrita, compareció el señor **CARLOS
ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado,
identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo:-----

ESTIPULACIONES: -----

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad
denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la **Carrera 4 No. 72-35,**
Bogotá, Colombia. -----

SEGUNDA: Que **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, sociedad constituida y
existente bajo las leyes de Japón, domiciliada en 3-5-1, Nihonbashi Honcho,
Chuo-ku, Tokio 103-8426, Japón, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su
representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar
apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de
representación que se protocoliza. -----

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER
ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **DAIICHI SANKYO
COMPANY, LIMITED**, confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ,**
T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de
Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de
ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA**



BARBOSA, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos:-----

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos -----

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso- administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO.- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **02 de Noviembre de 2009** ----- por **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, documento que está debidamente

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

domicilado (s)
en/of 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circuito de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

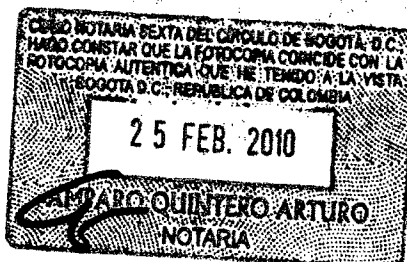
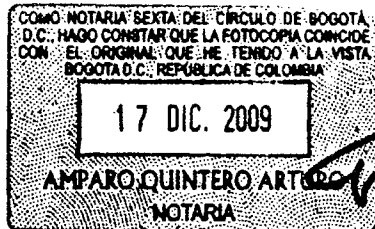
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir,

© CAVELIER ABOGADOS

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogotá Circuit, domiciled in Bogotá D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint ligant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the



renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 2nd day of November, 2009

En/in Tokyo

Por/by Kazuo Sato

General Manager, Intellectual Property

Firma/Signature



Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía, autenticado ante Notario Público y legalizado*.

El Notario deberá certificar: i) que la compañía existe; ii) que ejerce su objeto social; y iii) que la persona que firma está autorizada para otorgar este documento.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante. El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document ought to be signed by the legal representative of the company, notarized and legalized*.

The Notary Public must certify: i) that the company legally exists; ii) that it is in exercise of its corporate purposes; and iii) that the person who signs the Representation document is authorized to do so.

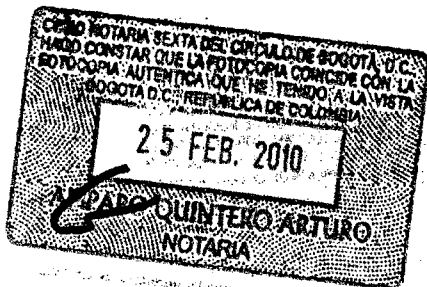
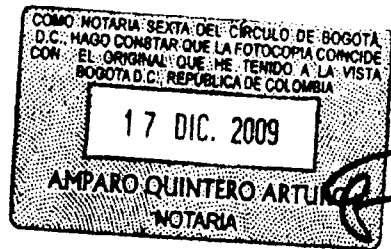
* Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

© CAVELIER ABOGADOS

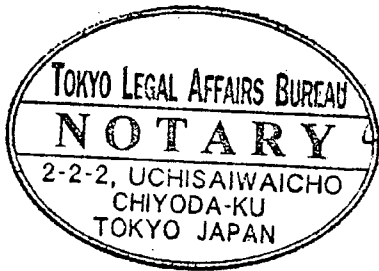


NOTARIAL CERTIFICATE

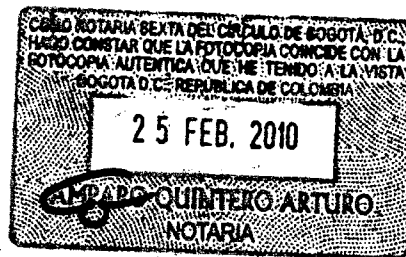
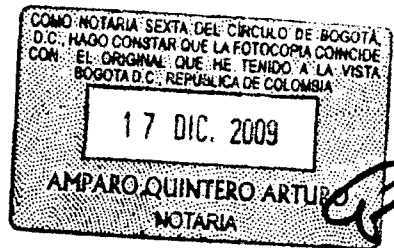
Registration No / 755

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Kazuo Sato, General Manager, Intellectual Property of
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,
a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

NOV - 2 2009



Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY



認

証

嘱託人第一三共株式会社知的財産部長佐藤一雄の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成 2 1 年 11 月 2 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町 2 丁目 2 番 2 号

東京法務局所属

公 証 人
Notary

満田忠彦
TADAHIKO MITSUDA



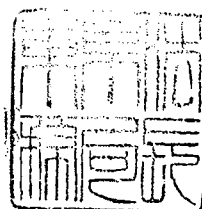
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成 2 1 年 11 月 2 日

東京法務局長

山部 弥一朗



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

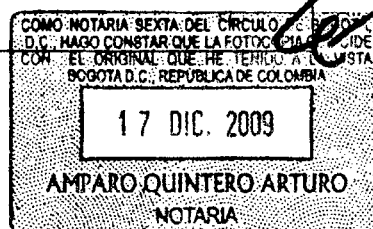
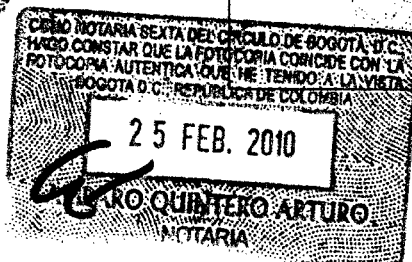
1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA, NOTARY
5. at Tokyo
6. NOV - 2 2009
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 09- NO 002049
9. Seal/stamp:
10. Signature

Certified

K. Oyabe

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



TRADUCCIÓN OFICIAL 342/2009 DE UN DOCUMENTO EN IDIOMA INGLÉS
REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL
APROBADO POR RESOLUCION 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976
EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA Y
DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES DE COLOMBIA, POR EL CUAL **DAIICHI SANKYO COMPANY,
LIMITED**. DOMICILIADA EN 3-5-1, NIHONBASHI HONCHO, CHUO-KU,
TOKIO 103-8426, JAPÓN, OTORGA REPRESENTACIÓN EN ASUNTOS
RELACIONADOS CON PROPIEDAD INDUSTRIAL A **CAVELIER ABOGADOS**.
DADO Y FIRMADO HOY 2 DE NOVIEMBRE DE 2009 EN TOKIO POR KAZUO
SATO, GERENTE GENERAL, PROPIEDAD INTELECTUAL. FIRMA:
ILEGIBLE.

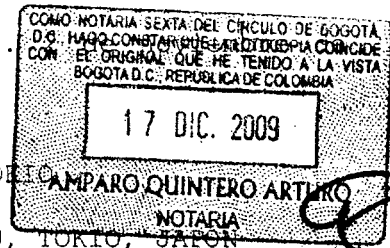
CERTIFICACIÓN NOTARIAL

REGISTRO NO 1755

Por la presente certifico que la firma sobre el documento
precedente es la firma genuina y auténtica de KAZUO SATO,
gerente general, Propiedad Intelectual de DAIICHI SANKYO
COMPANY, LIMITED, una sociedad constituida y existente de
conformidad con las leyes del Japón, quien ha presentado
prueba suficiente de su poder para firmar dicho documento a
nombre de la sociedad arriba mencionada.

2009. Firmado: TADAHIKO MITSUDA, notario

SELLO: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TORIO
NOTARIO. 2-2-2, UCHISAIWAICHO, CHIYODA-KU, TOKIO, JAPÓN

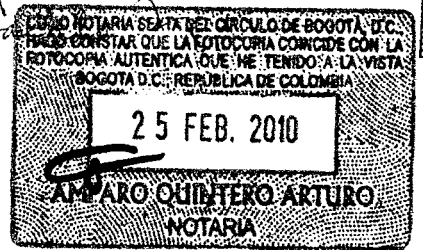


APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: JAPÓN

Eduardo Calado



2. Este documento público ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA

3. quien actúa en su calidad de notario de la oficina de asuntos jurídicos de TOKIO.

4. lleva el sello/estampilla de TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

CERTIFICADO

5. En TOKIO 6. el 2 de noviembre de 2009

7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. 09- No. 002049

9. Sello/estampilla: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN

10. Firma: KAZUTOYO OYABE, A NOMBRE DEL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

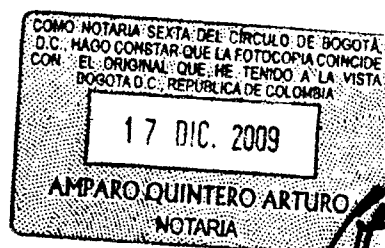
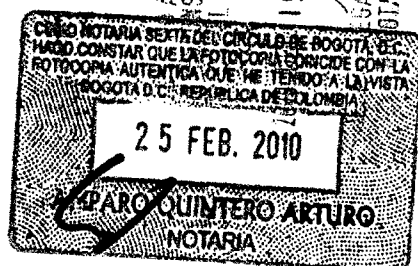
COLO-15869-841-017-8

ECN\ECN\ID-162614\WPCL002G

Bogotá, 14 de diciembre de 2009.

Guadalupe Caballero

TRATADO DE GINEBRA
Ingles - Español - Inglés
Res. 541 B - 1975



MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

150539
EDUARDO CAJADO
NOTARIO
DOCUMENTO RESOLUTIVO
LAS FIRMAS INDICADAS



01



* 8 8 2 2 6 8 8 5 *

10

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009

HORA 11:11:00

R027136832

PAGINA: 1 de 3

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA) .-.

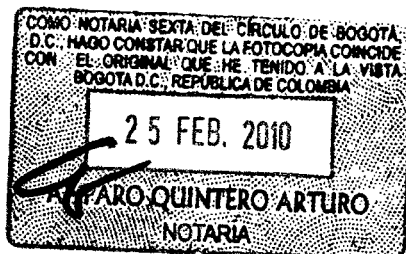
CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337

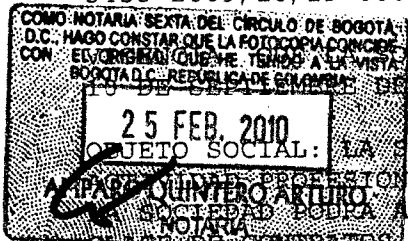


7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P.	NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA	D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA	D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA	D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA	D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA	D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA	D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA	D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA	D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA	D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA	D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA	D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA	D.C.	2009/10/21	00012243



CERTIFICA:

LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA PROFESION DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568



01



* 8 8 2 2 6 8 8 6 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009

HORA 11:11:00

R027136832

PAGINA: 2 de 3

NO. CUOTAS: 8,800.00	VALOR: \$8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00	VALOR: \$1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)	
CHAVARRO JORGE	C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA	C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
PEÑA VALENZUELA DANIEL	C.C. 000000079518915
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO	C.C. 000000079155665
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
TOTALES	
NO. CUOTAS: 10,000.00	VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

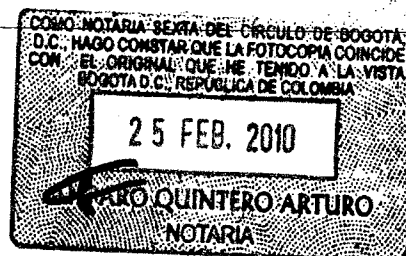
** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO)



C.C. 000000019066425

NOMBRE

IDENTIFICACION

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

C.C. 000000002877924

SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL

RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO

C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE REVOCAO O ANULACION DE LA ADMINISTRACION DE LA GOBERNACION.

DESPUES
COMO NOTARIA SERIA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

EL PRESENTE

2-5 FEB. 2010

MD. EG. CUBINTERO ARTEIRO

NOTARIA

EL PRI
* 2*5 FEB. 2010

ESTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE
FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO

★ ★ ★
★ ★ ★

EMPRESA INTEROCEANICO ARTURO CAMARA DE COMERCIO,

[illegible]

12



01



* 8 8 2 2 6 8 8 7 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009

HORA 11:11:00

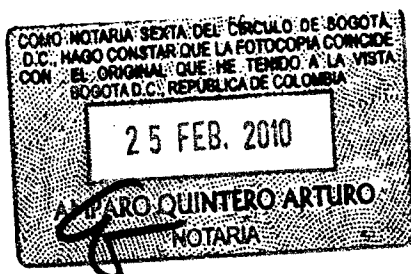
R027136832

PAGINA: 3 de 3

VALOR : \$ 3,500

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban Q



7 700004 335957

3



legalizado -----

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública y que en

consecuencia revoca la escritura número seis mil setecientos noventa y seis (6796) del diecisiete (17) de Diciembre de dos mil nueve (2009) otorgada ante esta misma notaría. -----

----- **HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA** -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: LEIDA la presente escritura por los comparecientes y habiéndoseles hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartieron su aprobación y para constancia la firman ante mí el NOTARIO QUE AUTORIZA -----

DERECHOS NOTARIALES: \$ 85.720.00 -----

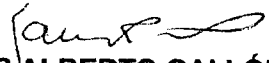
IVA 16% \$ 22.486.00 -----

PAPEL NOTARIAL: esta escritura ha quedado extendida en las hojas de papel sellado notarial números: -----

7-700004-335964 - 7-700004-335957 -----

EN BLANCO... EN BLANCO

OTORGANTE


CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

C.C. 19.066.425 BK

TEL 3473611

REPRESENTANTE LEGAL DE CAVELIER ABOGADOS


AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA (6a) DE BOGOTÁ D.C.



T1063/10.PG.ANGELIK

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

ES FIEL Y DECIMA CUARTA COPIA (FOTOCOPIA), TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1039 DE FECHA 25 DE FEBRERO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 08 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. 09 DE AGOSTO DE 2011

RESOLUCION 01 DE 2008

POR LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



AMPARO QUINTERO ARTURO.
NOTARIA SEXTA (6ta). DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

15

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 August 2010 (19.08.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/093055 A1

(51) International Patent Classification:

A61P 35/00 (2006.01) G01N 33/50 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) C12N 5/10 (2006.01)
C07K 14/16 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/JP2010/052479

(22) International Filing Date:

10 February 2010 (10.02.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/151,411 10 February 2009 (10.02.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **DAI-
ICHI SANKYO COMPANY, LIMITED** [JP/JP]; 3-5-1,
Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo, 1038426 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **KAWAIDA, Reimi.
OHTSUKA, Toshiaki. AGATSUMA, Toshinori. ROD-
LEY, Philip. MILLER, Sandra. SCHUBERT, Ulrike.**

(74) Agents: **ISHIBASHI, Koki** et al.; c/o **DAIICHI
SANKYO COMPANY, LIMITED**, 1-16-13, Kitakasai,
Edogawa-ku, Tokyo 1348630 (JP).

(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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(54) Title: ANTI-MST1R ANTIBODIES AND USES THEREOF

(57) Abstract: The present disclosure provides recombinant antigen-binding regions and antibodies and functional fragments containing such antigen-binding regions that are specific for MST1R, which plays an integral role in various disorders or conditions, such as cancer. These antibodies, accordingly, can be used to treat these and other disorders and conditions. Antibodies of the disclosure also can be used in the diagnostics field, as well as for further investigating the role of MST1R in the progression of disorders associated with tumors. The disclosure also provides nucleic acid sequences encoding the foregoing antibodies, vectors containing the same, pharmaceutical compositions and kits with instructions for use.

WO 2010/093055 A1

ANTICUERPOS ANTI-MST1R Y USOS DE LOS MISMOS

Antecedentes de la Invención

El MST1R (receptor de macrófagos estimulante 1; MST1R
5 humano es mostrado en el No. de acceso del GenBank;
NM_002447.2), también descrito como RON o CDw136, es una
cinasa de tirosina relacionada con c-Met encontrada en las
células de origen epitelial. El precursor de cadena sencilla de
1400 aminoácidos es disociado en un heterodímero enlazado
10 por disulfuro que consiste de una cadena- α extracelular de 40
kDa y una cadena- β de 150 kDa, las cuales incluyen el dominio
de cinasa de tirosina intracelular. Similar al c-Met, el MST1R
induce el crecimiento de células invasivas, la migración,
disociación de células e invasión de la matriz. [Ver las
15 publicaciones de Wang, y asociados, en *Carcinogenesis* 24,
páginas 1291 a 1300, 2003; Lee, y asociados, en *Clin Cancer*
Res 11, páginas 2222 a 2228, 2005]. Ambas cinasas de tirosina
son sobre-expresadas en una variedad de tumores malignos,
tales como en el cáncer de mama, pulmón o próstata [O'Toole, y
20 asociados, *Cancer Res* 66, páginas 9162 a 9170, 2006]. La
MSP, proteína estimulante del macrófago, es el único ligando
para el MST1R conocido hasta ahora. El enlace al MSP detona
la autofosforilación del dominio de cinasa de tirosina MST1R.
Activado de esta manera el MST1R transduce una variedad de
25 diferentes cascadas de trayectoria. [Wang, y asociados,

17

Carcinogenesis 24, páginas 1291 a 1300, 2003; O'Toole, y asociados, *Cancer Res* 66, páginas 9162 a 9170, 2006]. La generación de variantes de MST1R truncadas biológicamente activas a través del empalme del mRNA también ha sido reportada [Wang, y asociados, *Carcinogenesis* 24, páginas 1291 a 1300, 2003]. Por ejemplo, la variante MST1R Δ 160 se encontró en algunas muestras de carcinoma colo-rectal, y su sobre-expresión sin la formación de un tumor portado por el ligando en los ratones rasurados [Zhou y asociados, *Oncogene* 22, páginas 186 a 197, 2003]. Los anticuerpos anti-MST1R como el IMC-41A10 bloquean la interacción del receptor-ligando y son inhibidores potentes del receptor y señalización descendente, migración celular y la tumorigénesis [O'Toole, y asociados, *Cancer Res* 66, páginas 9162 a 9170, 2006].

En conclusión, los anticuerpos que bloquean la actividad del MST1R son de una importancia terapéutica potencial en el cáncer humano.

Breve Descripción de la Invención

Es un objeto proporcionar anticuerpos humanos y humanizados contra el MST1R.

Otro objeto es proporcionar anticuerpos que sean seguros para la administración humana.

También es un objeto proporcionar métodos de tratamiento de una enfermedad y/o condiciones asociadas con la activación del MST1R utilizando uno o más anticuerpos de la presente

invención. Estos y otros objetos se describirán de una manera más completa en la presente descripción.

En una modalidad, un anticuerpo aislado o un fragmento funcional que contiene una región de enlace al antígeno es
5 específica para el MST1R.

Dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo puede contener una región de enlace al antígeno que contiene una región H-CDR3 (CDR3 de cadena pesada) que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 1 ó 4; la región
10 de enlace al antígeno puede incluir además una región H-CDR2 (CDR2 de cadena pesada) que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 2 ó 5; y la región de enlace al antígeno también puede contener una región H-CDR1 (CDR1 de cadena pesada) que tiene la secuencia de aminoácidos de las
15 SEQ ID Nos: 3 ó 6. Dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo puede contener una región de enlace al antígeno que contiene una región L-CDR3 (CDR3 de cadena ligera) que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 7, 8, 9, 10, 11 ó 12; la región de enlace al antígeno puede incluir además una
20 región L-CDR1 (CDR1 de cadena ligera) que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 13 ó 15; y la región de enlace al antígeno puede también contener una región L-CDR2 (CDR2 de cadena ligera) que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 14 ó 16.

25 Los anticuerpos (y los fragmentos funcionales de los

mismos) aquí descritos pueden contener una región de enlace al antígeno que es específica para un epítipo del MST1R, cuyo epítipo contiene uno o más residuos de aminoácidos que tienen la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 17. Para ciertos anticuerpos, el epítipo puede ser lineal, mientras que para otros puede ser de conformación (es decir, discontinuo). Un anticuerpo o fragmento funcional del mismo que tiene una o más de estas propiedades puede contener una región de enlace al antígeno que contiene una región H-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 1 ó 4; la región de enlace al antígeno puede incluir además una región H-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 2 ó 5; y la región de enlace al antígeno también puede contener una región H-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 3 ó 6. Dicho anticuerpo específico de MST1R de la presente invención puede contener una región de enlace al antígeno que contiene una región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 7, 8, 9, 10, 11 ó 12; la región de enlace al antígeno puede incluir además una región L-CDR1 mostrada en las secuencias de las SEQ ID Nos: 13 ó 15; y la región de enlace al antígeno también puede contener una región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 14 ó 16.

Las variantes péptidas de las secuencias aquí descritas también comprenden varias modalidades de la presente

descripción. Por consiguiente, las modalidades incluyen anticuerpos anti-MST1R que tienen una secuencia de aminoácidos de cadena pesada con: al menos un 60% de identidad de la secuencia en las regiones CDR teniendo las regiones CDR las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y/o por lo menos un 80% de homología de la secuencia en las regiones CDR teniendo las regiones CDR la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 1, 2, 3, 4, 5 ó 6. Se encuentran incluidos además anticuerpos anti-MST1R que tienen una secuencia de aminoácidos de cadena ligera con: al menos un 60% de identidad de la secuencia en las regiones CDR teniendo las regiones CDR la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16; y/o por lo menos un 80% de homología de la secuencia en las regiones CDR teniendo las regiones CDR la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16.

Un anticuerpo aquí descrito puede ser un IgG (por ejemplo, IgG₁), mientras que un fragmento de anticuerpo puede ser por ejemplo, un fragmento Fab o scFv. Un fragmento de anticuerpo de la presente invención, por consiguiente, puede ser, o puede contener, una región de enlace al antígeno que se comporta de uno o varios modos como aquí se describen.

Otra modalidad también se refiere a las secuencias aisladas de ácido nucleico, cada una de las cuales puede codificar una región de enlace al antígeno de un anticuerpo

21

humano o fragmento funcional del mismo que es específico para un epítope de MST1R. Dicha secuencia de ácido nucleico puede codificar una cadena pesada variable de un anticuerpo e incluye una secuencia seleccionada del grupo consistente de las SEQ ID Nos: 18, 20 o una secuencia de ácido nucleico que hibrida bajo condiciones de alta severidad al hilo complementario de las SEQ ID Nos: 18 ó 20. El ácido nucleico puede codificar una cadena ligera variable de un anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo, y puede contener una secuencia seleccionada del grupo consistente de las SEQ ID Nos: 22, 24, 26, 28, 30, 32, o una secuencia de ácido nucleico que hibrida bajo condiciones de alta severidad al hilo complementario de las SEQ ID Nos: 22, 24, 26, 28, 30 ó 32.

Los ácidos nucleicos aquí descritos son adecuados para la producción recombinante. Por lo tanto, los vectores y las células huésped que contienen una secuencia de ácido nucleico aquí descrita también son modalidades adicionales.

Las composiciones aquí descritas pueden ser utilizadas para aplicaciones profilácticas o terapéuticas. Estas modalidades, por lo tanto, incluyen una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo de la presente invención (o fragmento funcional de anticuerpo) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto relacionado, otra modalidad incluye métodos para el tratamiento de una enfermedad o padecimiento asociado con la

presencia no deseada del MST1R o células que expresan el MST1R. Dicho método contiene los pasos de administrar a un sujeto que la necesita una cantidad efectiva de la composición farmacéutica que contiene un anticuerpo de la presente invención tal y como se describe o está contemplado en esta descripción.

Todavía otras modalidades se refieren a epítopes aislados del MST1R, ya sea en una forma lineal o de conformación, y su uso para el aislamiento de un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo, cuyo anticuerpo o fragmento del anticuerpo comprende una región de enlace al antígeno que es específica para dicho epítipo. En este aspecto, un epítipo de conformación puede contener uno o más residuos de aminoácidos de la secuencia SEQ ID No: 17. Por ejemplo, se puede utilizar un epítipo de MST1R, para aislar los anticuerpos o fragmentos funcionales de los mismos (cada uno de cuyos anticuerpos o fragmentos de anticuerpos comprende una región de enlace al antígeno que es específica para dicho epítipo), que comprende los pasos de poner en contacto dicho epítipo de MST1R con una librería de anticuerpos y aislar el anticuerpo(s) o fragmento(s) funcional del mismo.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un epítipo aislado del MST1R, el cual consiste esencialmente de una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 17. Como se usa en la presente descripción, dicho epítipo "consiste

esencialmente de" una de las secuencias de aminoácidos inmediatamente precedentes más características adicionales, siempre que las características adicionales no afecten materialmente las características básicas y novedosas del
5 epítope.

La descripción también se refiere a un equipo que tiene (i) un epítope aislado de MST1R que comprende uno o más residuos de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos en la SEQ ID No: 17; (ii) una librería de anticuerpos; y (iii)
10 instrucciones para utilizar la librería de anticuerpos para aislar uno o más miembros de dicha librería que se enlaza específicamente a dicho epítope.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención está basada en el descubrimiento
15 de anticuerpos novedosos que son específicos a o que tienen una alta afinidad para el MST1R y pueden administrar un beneficio terapéutico a un sujeto. Los anticuerpos aquí descritos, los cuales pueden ser humanos o humanizados, pueden ser utilizados en muchos contextos, los cuales son
20 descritos de manera más completa en la presente descripción.

Un anticuerpo "humano" o fragmento funcional del anticuerpo humano aquí se definen como uno que no es quimérico (por ejemplo, no es "humanizado") y no proviene (ya sea en su totalidad o en parte) de una especie que no es
25 humana. Un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo

funcional puede ser derivado de un anticuerpo humano o puede ser un anticuerpo humano sintético. Un "anticuerpo humano sintético" como aquí se define es un anticuerpo que tiene una secuencia derivada, en su totalidad o en parte, *in silico* de las

5 secuencias sintéticas que están basadas en el análisis de secuencias de anticuerpos humanos conocidas. El diseño *in silico* de una secuencia de anticuerpo humano o fragmento de la misma puede ser logrado, por ejemplo, analizando la base de datos de un anticuerpo humano o secuencias de fragmentos de

10 anticuerpos e imaginando una secuencia de polipéptidos que utiliza los datos obtenidos de la misma. Otro ejemplo de un anticuerpo humano o un fragmento funcional de anticuerpo, es uno que es codificado por una secuencia de ácido nucleico aislada de una librería de secuencias de anticuerpos de origen

15 humano (por ejemplo, estando basada dicha librería en anticuerpos tomados de una fuente natural humana).

Un "anticuerpo humanizado" o fragmento de anticuerpo funcional humanizado aquí se describe como uno que (i) es derivado de una fuente no humana (por ejemplo, un ratón

20 transgénico el cual es portador de un sistema inmune heterólogo), cuyo anticuerpo está basado en la secuencia de la línea germinal humana; o (ii) quimérico, en donde el dominio variable es derivado de un origen no humano y el dominio constante es derivado de un origen humano o (iii) regiones que

25 determinan la complementaridad del (CDR)-injertado, en donde

25

los CDRs del dominio variable son de un origen no humano, mientras que uno o más cuadros del dominio variable son de origen humano y el dominio constante (si lo hay) es de origen humano.

5 Como se usa en la presente descripción, un anticuerpo “se enlaza específicamente a”, es “específico para” o “reconoce específicamente” un antígeno (en este caso, MST1R) si dicho anticuerpo puede discriminar entre dicho antígeno y uno o más antígenos de referencia, ya que la especificidad de enlace no
10 es una propiedad absoluta, sino una propiedad relativa. En su forma más general (y cuando no se menciona una referencia definida), el “enlace específico” se está refiriendo a la capacidad del anticuerpo para discriminar entre el antígeno de interés y un antígeno no relacionado, según es determinado,
15 por ejemplo, de acuerdo con uno de los métodos siguientes. Dichos métodos comprenden, pero no están limitados a las pruebas de Western blots, ELISA, RIA, ECL, IRMA y exploraciones de péptidos. Por ejemplo, se puede llevar a cabo un ensayo estándar de ELISA. La calificación se puede llevar a
20 cabo mediante el desarrollo de color estándar (por ejemplo, anticuerpo secundario con un peróxido de rábano y benzidina tetrametilo con hidrogenperóxido). La reacción a ciertos depósitos es calificada por la densidad óptica, por ejemplo, en 450 nm. El fondo típico (= reacción negativa) puede ser de 0.1
25 OD; la reacción positiva típica puede ser de 1 OD. Esto

significa que la diferencia positiva/negativa puede ser mayor de 10 veces. Generalmente, la determinación de la especificidad de enlace se lleva a cabo utilizando no un solo antígeno de referencia, sino un conjunto de aproximadamente tres a cinco
5 antígenos no relacionados, tales como polvo de leche, BSA, transferrina y similares.

Sin embargo, el "enlace específico" también se puede referir a la capacidad de un anticuerpo para discriminar entre el antígeno objetivo y uno o más antígenos relacionados
10 cercanamente, los cuales son utilizados como puntos de referencia, por ejemplo, entre el MST1R objetivo y la semaforina objetiva. Adicionalmente, el "enlace específico" se puede relacionar con la capacidad de un anticuerpo para discriminar entre partes diferentes de su antígeno objetivo, por
15 ejemplo, dominios o regiones diferentes del MST1R, tales como epítopes en la terminal-N o en la región de la terminal-C del MST1R objetivo, o entre uno o más residuos clave de aminoácidos o estiramientos de residuos de aminoácidos del MST1R objetivo.

20 También, como se usa en la presente descripción, una "inmunoglobulina" (Ig) definida en este documento como una proteína que pertenece a la clase IgG, IgM, IgE, IgA, o IgD (o cualquier subclase de las mismas), e incluye todos los anticuerpos conocidos convencionalmente y fragmentos
25 funcionales de los mismos. Un "fragmento funcional" de un

anticuerpo/inmunoglobulina en la presente descripción es definido como un fragmento de un anticuerpo/inmunoglobulina (por ejemplo, una región variable de un IgG) que retiene la región de enlace al antígeno. Una "región de enlace al antígeno" de un anticuerpo generalmente se encuentra en una o más regiones hipervariables de un anticuerpo, es decir, las regiones CDR-1, -2, y/o -3; sin embargo, las regiones variables "del cuadro" también pueden jugar un papel importante en el enlace al antígeno, tales como proporcionando una plataforma para los CDRs. En varias modalidades, la "región de enlace al antígeno" comprende al menos los residuos de aminoácidos del 4 al 103 de la cadena ligera variable (VL) y del 5 al 109 de la cadena pesada variable (VH), los residuos de aminoácidos del 3 al 107 de la VL y del 4 al 111 de la VH, y son las cadenas VL y VH completas (posiciones de aminoácidos de la 1 a la 109 de la VL y de la 1 a la 113 de la VH; de acuerdo con la numeración del documento WO 97/08320). Una clase de ejemplo de inmunoglobulinas para utilizarse en las modalidades aquí descritas es la IgG. Los "fragmentos funcionales" de la presente invención incluyen el dominio del fragmento $F(ab')_2$, un fragmento Fab y un fragmento scFv. Los fragmentos $F(ab')_2$ o Fab pueden ser diseñados para minimizar o remover completamente las interacciones disulfuro intermoleculares que ocurren entre los dominios CH1 y CL.

Un anticuerpo aquí descrito puede ser derivado de una

librería de anticuerpos recombinantes que está basada en las secuencias de aminoácidos que han sido diseñadas *in silico* y codificadas por ácidos nucleicos que son creados sintéticamente. El diseño *in silico* de una secuencia de anticuerpos es logrado, por ejemplo, analizando una base de datos de secuencias humanas e imaginando una secuencia de polipéptidos que utiliza los datos obtenidos de la misma. Los métodos para el diseño y obtención de las secuencias creadas *in silico* se describen, por ejemplo, en las publicaciones de Knappik y asociados, en *J. Mol. Biol.* 296: páginas 57 a 86, 2000; Krebs y asociados, en *J. Immunol. Methods.* 254: páginas 67 a 84, 2001; y la Patente Norteamericana No. 6,300,064 emitida a Knappik y asociados, la cual está incorporada a la presente descripción en su totalidad como referencia.

15 (Anticuerpos Aquí Descritos)

En toda esta descripción, se hace referencia a los siguientes anticuerpos representativos: "anticuerpos Nos." o "LACS" o "MOR" X. Los anticuerpos MOR X representan un anticuerpo que tiene una región pesada variable correspondiente a las SEQ ID Nos: 18 ó 20 (ADN)/SEQ ID Nos: 19 ó 21 (proteína) y una región ligera variable seleccionada del grupo consistente de las SEQ ID Nos: 22, 24, 26, 28, 30 y 32 (ADN)/SEQ ID Nos: 23, 25, 27, 29, 31 y 33 (proteína).

En un ejemplo, la descripción proporciona un anticuerpo que tiene una región pesada variable correspondiente a la SEQ

ID No: 18 (ADN)/SEQ ID: No: 19 (proteína) y una cadena ligera variable correspondiente a la SEQ ID No: 22 (ADN)/SEQ ID No: 23 (proteína).

En un ejemplo, la descripción proporciona un anticuerpo
5 que tiene una región pesada variable correspondiente a la SEQ ID No: 20 (ADN)/SEQ ID: No: 21 (proteína) y una cadena ligera variable correspondiente a la SEQ ID No: 24 (ADN)/SEQ ID No: 25 (proteína).

En un ejemplo, la descripción proporciona un anticuerpo
10 que tiene una región pesada variable correspondiente a la SEQ ID No: 18 (ADN)/SEQ ID: No: 19 (proteína) y una cadena ligera variable correspondiente a la SEQ ID No: 26 (ADN)/SEQ ID No: 27 (proteína).

En un ejemplo, la descripción proporciona un anticuerpo
15 que tiene una región pesada variable correspondiente a la SEQ ID No: 18 (ADN)/SEQ ID: No: 19 (proteína) y una cadena ligera variable correspondiente a la SEQ ID No: 28 (ADN)/SEQ ID No: 29 (proteína).

En un ejemplo, la descripción proporciona un anticuerpo
20 que tiene una región pesada variable correspondiente a la SEQ ID No: 18 (ADN)/SEQ ID: No: 19 (proteína) y una cadena ligera variable correspondiente a la SEQ ID No: 30 (ADN)/SEQ ID No: 31 (proteína).

En un ejemplo, la descripción proporciona un anticuerpo
25 que tiene una región pesada variable correspondiente a la SEQ

ID No: 18 (ADN)/SEQ ID: No: 19 (proteína) y una cadena ligera variable correspondiente a la SEQ ID No: 32 (ADN)/SEQ ID No: 33 (proteína).

En otro aspecto, la descripción proporciona los siguientes anticuerpos.

En un ejemplo, la descripción proporciona un anticuerpo que contiene una región de enlace al antígeno que contiene una región H-CDR3 (CDR3 de cadena pesada) que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 1 ó 4; la región de enlace al antígeno puede incluir además una región H-CDR2 (CDR2 de cadena pesada) que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 2 ó 5; y la región de enlace al antígeno también puede contener una región H-CDR1 (CDR1 de cadena pesada) que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 3 ó 6. Dicho anticuerpo del mismo puede contener una región de enlace al antígeno que contiene una región L-CDR3 (CDR3 de cadena ligera) que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 7, 8, 9, 10, 11 ó 12; la región de enlace al antígeno puede incluir además una región L-CDR1 (CDR1 de cadena ligera) que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 13 ó 15; y la región de enlace al antígeno también puede contener una región L-CDR2 (CDR2 de cadena ligera) que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 14 ó 16.

La presente descripción también proporciona un

anticuerpo que contiene la región de enlace al antígeno (i) la región H-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 1, la región H-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 2 y la región H-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 3, (ii) la región H-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 4, la región H-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 5 y la región H-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 6.

Una modalidad también proporciona un anticuerpo que contiene una región de enlace al antígeno seleccionada del grupo consistente de (i) la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 7, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 14, (ii) la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 8, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 15 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 16, (iii) la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 9, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 14, (iv) la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 10, la región L-CDR1 que tiene la secuencia

de aminoácidos de la SEQ ID No: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 14, (v) la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 11, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 14, o (vi) la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 12, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 14.

Otra modalidad proporciona un anticuerpo que contiene una región de enlace al antígeno seleccionada del grupo consistente de (i) la región H-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 1, la región H-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 2, la región H-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 3, la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 7, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 14, (ii) la región H-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 4, la región H-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 5, la región H-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 6, la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 8, la región L-CDR1

que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 15 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 16, (iii) la región H-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 1, la región H-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 2, la región H-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 3, la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 9, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 14, (iv) la región H-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 1, la región H-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 2, la región H-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 3, la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 10, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 14, (v) la región H-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 1, la región H-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 2, la región H-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 3, la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 11, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No:

14, y (vi) la región H-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 1, la región H-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 2, la región H-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 3, la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 12, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 14.

En otro aspecto, la descripción proporciona los siguientes anticuerpos.

Una modalidad también proporciona un anticuerpo que comprende (i) una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 49 ó 51; y (ii) una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo consistente de las SEQ ID Nos: 53, 55, 57, 59, 61 y 63.

Todavía otra modalidad proporciona un anticuerpo seleccionado del grupo de (i) una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 49 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 53 (denominada como "MOR07919"), (ii) una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 51 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 55 (denominada como "MOR07692"), (iii) una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 51 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos



de la SEQ ID No: 57 (denominada como "MOR07923"), (iv) una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 51 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 59 (denominada como "MOR07924"), (v) una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 51 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 61 (denominada como "MOR07925"), (vi) una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 51 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 63 (denominada como "MOR07926").

En un aspecto, la descripción proporciona anticuerpos que tienen una región de enlace al antígeno que se puede enlazar específicamente a o que tiene una alta afinidad para una o más regiones del MST1R objetivo, que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 17. Se dice que un anticuerpo tiene una "alta afinidad" para un antígeno si la medición de afinidad es de por lo menos 100 nM (afinidad monovalente del fragmento Fab) como un K_D . Un anticuerpo o región de enlace al antígeno descrito en la presente descripción puede, por ejemplo, enlazarse al MST1R con una afinidad menor de aproximadamente 100 nM, menor de aproximadamente 60 nM, o menor de aproximadamente 30 nM. Las modalidades adicionales incluyen anticuerpos que se enlazan al MST1R con una afinidad menor de aproximadamente 10 nM o menor de aproximadamente

3 nM. En particular, los anticuerpos humanos o humanizados aislados o fragmentos funcionales de los mismos que comprenden una región de enlace al antígeno que es específica para un péptido parcial de MST1R, que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 17, en donde el anticuerpo o fragmento funcional del mismo tiene una afinidad contra el péptido parcial de MST1R como un K_D menor de aproximadamente 10 nM, menor de aproximadamente 5 nM, menor de aproximadamente 1 nM, menor de aproximadamente 0.5 nM o menor de aproximadamente 0.1 nM determinado por la resonancia de plasmón de superficie. Aunque la afinidad contra el péptido parcial de MST1R como un K_D menor de aproximadamente 10 nM, menor de aproximadamente 5 nM, menor de aproximadamente 1 nM, menor de aproximadamente 0.5 nM o menor de aproximadamente 0.1 nM determinado por la Trituración de Equilibrio de Solución. Por ejemplo, la afinidad de un anticuerpo aquí descrito, contra el MST1R puede ser de aproximadamente 0.98 nM o 0.02 nM (afinidad monovalente del fragmento Fab).

La Tabla 1 proporciona un resumen de las afinidades de anticuerpos representativos aquí descritos, determinados por la resonancia de plasmón de superficie (Biacore) y la Trituración de Equilibrio de Solución (SET):

[Tabla 1]

TABLA 1: Afinidades del Anticuerpo

Anticuerpo (Fab)	BIACORE (Fab) K _D [nM]	SET (Fab) K _D [nM]
MOR07692	0.80	0.25
MOR07919	0.98	0.27
MOR07923	0.07	0.02
MOR07924	0.20	0.03
MOR07925	0.02	0.01
MOR07926	0.13	0.04

Haciendo referencia a la Tabla 1, la afinidad de los anticuerpos MOR X fue medida por la resonancia de plasmón de superficie (Biacore) en el MST1R humano recombinante inmovilizado. Los estudios Biacore fueron realizados directamente en el antígeno inmovilizado. El formato Fab del MORs X exhibe un rango de afinidad monovalente entre aproximadamente 0.02 nM y 0.98 nM en la proteína MST1R inmovilizada con el Fab MOR07925 mostrando la afinidad más alta, seguida por los Fabs MOR07923 y MOR07926. Además, el formato Fab del MORs X exhibe un rango de afinidad entre aproximadamente 0.01 nM y 0.27 nM con el Fab MOR07925 mostrando la afinidad más alta, seguida por los Fabs MOR07923 y MOR07924 en los estudios SET.

Otra característica de los anticuerpos aquí descritos es su especificidad para un área dentro de la región de la terminal-N del MST1R. Por ejemplo, el MOR X aquí descrito se puede enlazar específicamente a la región de la terminal-N del
5 MST1R.

El tipo de epítipo al cual un anticuerpo como aquí se describe se enlaza puede ser lineal (por ejemplo, un estiramiento consecutivo de los aminoácidos) o de conformación (por ejemplo, estiramientos múltiples de aminoácidos). Con el
10 objeto de determinar si el epítipo de un anticuerpo particular es lineal o de conformación, el experto en la técnica puede realizar el enlace de los anticuerpos a los péptidos que se traslapan (por ejemplo, péptidos 13-mer con un traslape de 11 aminoácidos) que cubre diferentes dominios del MST1R. El
15 análisis de ELISA fue realizado utilizando un péptido parcial MST1R recombinante, que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 17. Como el MOR X no era aplicable para el análisis de inmunotinción con el objeto de detectar la forma desnaturalizada de la misma proteína MST1R recombinante,
20 entonces el MOR X debe tener epítipes de conformación dentro de los residuos de aminoácidos de la SEQ ID No: 17.

Un anticuerpo aquí descrito es reactivo cruzado de las especies con humanos y al menos una de otras especies, el cual puede ser, por ejemplo, un mono o un ratón. Un anticuerpo
25 que es reactivo cruzado con al menos el mono cinomolgo, por

ejemplo, puede proporcionar una flexibilidad mayor y beneficios sobre los anticuerpos anti-MST1R objetivo conocidos, para propósitos de conducción de estudios *in vivo* en especies múltiples con el mismo anticuerpo.

5 En una modalidad, el anticuerpo descrito no solamente puede enlazarse al MST1R, sino también puede inhibir la activación del MST1R. La inhibición del receptor conduce a la supresión de la actividad intrínseca de la cinasa del receptor y desactiva la transducción de señal. Dicha desactivación puede
10 ocurrir, por ejemplo, limitando el enlace del ligando al MST1R, cambiando la conformación del MST1R, o por medio de la internalización del MST1R. Más específicamente, el anticuerpo aquí descrito puede ser el portador de su efecto terapéutico por el MST1R por medio de funciones efectuatoras del anticuerpo.

15 Todavía otra modalidad se refiere a la inhibición de la actividad de fosforilación del MST1R dependiente del ligando del MST1R por anticuerpos aquí descritos. El valor IC₅₀ del anticuerpo descrito es de por lo menos 100 ng/ml, por lo menos 50 ng/ml, por lo menos 20 ng/ml, por lo menos 10 ng/ml o por lo
20 menos 5 ng/ml en el sistema de ensayo de transducción de señal de MSP dependiente de MST1R tal como un “ensayo de luciferasa Elk1”.

 Otro anticuerpo aquí descrito también inhibe la activación del MST1R independiente del ligando.

25 Un anticuerpo adicional aquí descrito también inhibe la

fosforilación de ERK en respuesta al MSP del ligando MST1R.

Todavía otro anticuerpo aquí descrito también suprime la proliferación promovida por el MSP de las células del tumor que expresan el MST1R.

5 (Variantes de Péptidos)

Los anticuerpos descritos en todo este documento no están limitados a las secuencias de péptidos específicas aquí proporcionadas. En vez de ello, también están incorporadas las variantes de estos polipéptidos. Haciendo referencia a la
10 presente descripción y a las tecnologías disponibles convencionalmente y referencias, los expertos en la técnica pueden preparar, probar y utilizar variantes funcionales de los anticuerpos aquí descritos, mientras que aprecian estas variantes que tienen la capacidad de suprimir ambos/ya sea
15 dependientes del ligando y/o de activación independiente del MST1R se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Una variante puede incluir, por ejemplo, un anticuerpo que tiene por lo menos una región de determinación de
20 complementaridad alterada (CDR) (hiper-variable) y/o un cuadro (FR) dominio/posición (variable), vis-a-vis una secuencia de péptidos aquí descrita. Para ilustrar mejor este concepto, en los párrafos siguientes presentamos una breve descripción del anticuerpo.

25 Un anticuerpo está compuesto de dos cadenas de

péptidos, conteniendo cada una (cadena ligera) o tres dominios constantes (cadena pesada) y una región variable (VL, VH), la última de las cuales es en cada caso formada de cuatro regiones FR y tres CDRs inter-espaciadas. El sitio de enlace al
5 antígeno es formado por uno o más CDRs, y todavía las regiones FR proporcionan el cuadro estructural para los CDRs y, de ahí, juega un rol importante en el enlace al antígeno. Alterando uno o más residuos de aminoácidos en un CDR o región FR, un experto en la técnica puede generar de manera
10 rutinaria secuencias de anticuerpos mutadas o diversificadas, las cuales pueden ser seleccionadas contra el antígeno, por ejemplo, para propiedades nuevas o mejoradas.

La figura 1 (VH) y la figura 2 (VL) delinean las regiones CDR y FR (de acuerdo con la definición de Kabat) para ciertos
15 anticuerpos aquí descritos y comparan los aminoácidos en una posición determinada entre ellos y para las secuencias HuCAL "del gen maestro" correspondientes (como se describió en la Patente Norteamericana No. 6,300,064):

El experto en la técnica puede utilizar los datos de la
20 figura 1 y la figura 2 para diseñar variantes de péptidos que se encuentran dentro del alcance de las modalidades aquí descritas. En una modalidad, las variantes son construidas cambiando los aminoácidos dentro de una o más regiones CDR; una variante podría también tener una o más regiones del
25 cuadro alteradas. Con referencia a una comparación de los

anticuerpos nuevos entre ellos, los residuos candidatos que pueden ser cambiados incluyen residuos de la cadena ligera variable y residuos de la cadena pesada variable del MORs X. También se pueden hacer alteraciones en las regiones del cuadro. Por ejemplo, un dominio FR del péptido podría ser alterado en donde existe una desviación en un residuo comparada con una secuencia de la línea germinal.

Haciendo referencia a una comparación de los anticuerpos novedosos con el consenso correspondiente o la secuencia del “gen maestro”, los residuos candidatos que pueden ser cambiados incluyendo residuos de la cadena ligera variable de MOR X, tales como los residuos de VL λ 3 e incluyendo residuos de la cadena pesada variable de MOR X, tales como los residuos de VH3. Alternativamente, el experto en la técnica podría hacer el mismo análisis comparando las secuencias de aminoácidos aquí descritas con secuencias conocidas de la misma clase de dichos anticuerpos, utilizando, por ejemplo, el procedimiento descrito por Knappik y asociados, en (*J. Mol. Biol.* 296, páginas 57 a 86, 2000) y la Patente Norteamericana No. 6,300,064 emitida a Knappik y asociados.

Además, las variantes pueden ser obtenidas utilizando un MOR X como punto de partida para la optimización mediante la diversificación de uno o más residuos de aminoácidos de la secuencia del MOR X, preferentemente los residuos de aminoácidos en uno o más CDRs, y seleccionando la colección

resultante de variantes de anticuerpos por variantes con propiedades mejoradas. La diversificación de uno o más residuos de aminoácidos en el CDR-3 de VL, el CDR-3 de VH, el CDR-1 de VL y/o el CDR-2 de VH puede ser realizada sintetizando una colección de moléculas de ADN utilizando la tecnología de mutagénesis de trinucleótidos (TRIM) (Virnekäs, B., Ge, L., Plückthun, A., Schneider, K.C., Wellenhofer, G., y Moroney S. E. (1994) "Fosforamiditos trinucleótidos: reactivos ideales para la síntesis de oligonucleótidos mezclados para la mutagénesis aleatoria" (Trinucleotide phosphoramidites: ideal reagents for the synthesis of mixed oligonucleotides for random mutagenesis). *Nucl. Acids Res.* 22, página 5600).

(Variantes Conservadoras de Aminoácidos)

Las variantes de polipéptidos se pueden hacer de manera que conservan la estructura molecular general de una secuencia de péptido de anticuerpo como aquí se describen. Debido a las propiedades de los aminoácidos individuales, algunas substituciones racionales serán reconocidas por el experto en la técnica. Las substituciones de aminoácidos, es decir, "substituciones conservadoras", se pueden hacer, por ejemplo, en base de la similitud en la polaridad, carga, solubilidad, hidrofobicidad, hidrofiliidad, y/o la naturaleza anfipática de los residuos involucrados.

Por ejemplo, (a) los aminoácidos no polares (hidrofóbicos) incluyen alanina, leucina, isoleucina, valina, prolina,

fenilalanina, triptofano, y metionina; (b) los aminoácidos neutrales polares incluyen glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, y glutamina; (c) los aminoácidos cargados positivamente (básicos) incluyen arginina, lisina, e histidina; y

5 (d) los aminoácidos cargados negativamente (ácidos) incluyen ácido aspártico y ácido glutámico. Las substituciones generalmente se pueden hacer dentro de los grupos del (a) al (d). Además, la glicina y prolina pueden ser substituidas por otros basados en su capacidad para interrumpir las α -hélices.

10 De un modo similar, ciertos aminoácidos, tales como alanina, cisteína, leucina, metionina, ácido glutámico, glutamina, histidina y lisina son encontradas de una manera más común en las α -hélices, mientras que la valina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptofano y treonina son más generalmente

15 encontradas en las láminas plegadas- β . La glicina, serina, ácido aspártico, asparagina, y prolina son generalmente encontradas en las vueltas. Algunas substituciones preferidas se pueden hacer entre los siguientes grupos: (i) S y T; (ii) P y G; y (iii) A, V, L e I. Debido al código genético conocido, y las técnicas de

20 ADN recombinante y sintética, los expertos en la técnica podrán construir ADNs fácilmente los cuales codifican las variantes conservadoras de aminoácidos.

Como se usa en la presente descripción, los términos "identidad de secuencia" entre dos secuencias de polipéptidos,

25 indican el porcentaje de aminoácidos que son idénticos entre

las secuencias. La "homología de secuencia" indica el porcentaje de aminoácidos ya sea que son idénticos o que representan substituciones conservadoras de aminoácidos. Las secuencias de polipéptidos de la presente invención tienen una
5 identidad de secuencia en las regiones CDR de por lo menos 60%, por lo menos 70% u 80%, por lo menos 90% o por lo menos 95%. Los anticuerpos de las modalidades también tienen una homología de secuencia en las regiones CDR de por lo menos 80%, por lo menos 90% o por lo menos 95%.

10 (Moléculas de ADN)

La presente descripción también se refiere a las moléculas de ADN que codifican un anticuerpo aquí descrito. Estas secuencias incluyen, pero no están limitadas a, aquellas moléculas de ADN establecidas en las figuras 3A, 3B, y de la
15 4A a la 4F.

Las moléculas de ADN de la descripción no están limitadas a las secuencias aquí descritas, sino también incluyen variantes de las mismas. Las variantes de ADN dentro de las diferentes modalidades pueden ser descritas haciendo referencia a sus
20 propiedades físicas en la hibridación. Un experto en la técnica reconocerá que el ADN puede ser utilizado para identificar su complemento y, debido a que el ADN es de hilo doble, su equivalente u homólogo, utilizando las técnicas de hibridación de ácido nucleico. También se deberá reconocer que la
25 hibridación puede ocurrir con menos del 100% de

- complementaridad. Sin embargo, debido a la selección apropiada de condiciones, las técnicas de hibridación pueden ser utilizadas para diferenciar entre las secuencias de ADN basadas en su relatividad estructural con una muestra particular. Para guía con respecto a dichas condiciones consultar el libro de Sambrook y asociados, 1989 (Sambrook, J., E.F. Fritsch, y T. Maniatis (1989) "Clonación Molecular: Un Manual de Laboratorio" (*Molecular Cloning: A laboratory manual*), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, EUA) y Ausubel y asociados, 1995 (Ausubel, F.M., R. Brent, R.E. Kingston, D.D. Moore, J.G. Sedman, J. A. Smith, & K. Struhl. eds. (1995). "Protocolos Actuales en Biología Molecular" (*Current Protocols in Molecular Biology*). Nueva York: John Wiley y Sons).
- 15 La similitud estructural entre dos secuencias de polinucleótidos puede ser expresada como una función de la "severidad" de las condiciones bajo las cuales se hibridarán dos secuencias entre ellas. Como se usa en la presente descripción, el término "severidad" se refiere al grado en que las
- 20 condiciones desfavorecen la hibridación. Las condiciones severas desfavorecen de manera fuerte la hibridación, y solamente la mayor parte de las moléculas relacionadas estructuralmente hibridarán entre ellas bajo dichas condiciones. Por el contrario, las condiciones no severas favorecen la
- 25 hibridación de moléculas mostrando un grado menor de

relatividad estructural. Por lo tanto, la severidad de la hibridación se correlaciona directamente con las relaciones estructurales de dos secuencias de ácido nucleico. Las siguientes relaciones son útiles para correlacionar la
5 hibridación y la relatividad (en donde T_m es la temperatura de fusión del duplex de ácido nucleico):

a. $T_m = 69.3 + 0.41(G+C)\%$

b. El T_m del ADN duplex disminuye por 1°C con cada aumento de 1% en el número de pares básicos mal acoplados.

10 c. $(T_m)_{\mu_2} - (T_m)_{\mu_1} = 18.5 \log_{10} \mu_2 / \mu_1$

en donde μ_1 y μ_2 son las resistencias iónicas de dos soluciones.

La severidad de hibridación es una función de muchos factores, incluyendo la concentración general del ADN, la
15 resistencia iónica, la temperatura, el tamaño de la muestra y la presencia de agentes los cuales interrumpen el enlace de hidrógeno. Los factores que promueven la hibridación incluyen altas concentraciones de ADN, altas resistencias iónicas, bajas temperaturas, tamaño de muestra más largo y la ausencia de
20 agentes que interrumpen el enlace de hidrógeno. La hibridación generalmente es realizada en dos fases: la fase de "enlace" y la fase de "lavado".

Primero, en la fase de enlace, la muestra es enlazada al objetivo bajo condiciones que favorecen la hibridación. La
25 severidad generalmente es controlada en esta etapa alterando

la temperatura. Para una alta severidad, la temperatura generalmente es entre 65°C y 70°C, son utilizadas al menos muestras de oligonucleótidos cortas (< 20 nt). La solución de hibridación representativa comprende 6 X SSC, SDS al 0.5%,
5 solución de 5 X Denhardt's y 100 µg de un ADN portador no específico. Consultar el libro de Ausubel y asociados, sección 2.9, suplemento 27 (1994). Por supuesto, se conocen muchos equivalentes diferentes y todavía funcionalmente, y condiciones de reguladores. En donde el grado de relatividad es más bajo,
10 se puede seleccionar una temperatura más baja. Las temperaturas de enlace de baja severidad se encuentran entre aproximadamente 25°C y 40°C. La severidad media es entre por lo menos aproximadamente 40°C a por lo menos aproximadamente 65°C. La alta severidad es de por lo menos
15 aproximadamente 65°C.

Segundo, la muestra excesiva es removida por medio de lavado. Es en esta fase que generalmente son aplicadas las condiciones más severas. De ahí que, es esta etapa de "lavado" la más importante en la determinación de la relatividad por
20 medio de la hibridación. Las soluciones de lavado generalmente contienen concentraciones más bajas de sal. Una solución de severidad media de ejemplo contiene 2 X SSC y SDS al 0.1%. Una solución de lavado de alta severidad contiene el equivalente (en resistencia iónica) de menos de
25 aproximadamente 0.2 X SSC, conteniendo la solución de

severidad preferida aproximadamente 0.1 X SSC. Las temperaturas asociadas con las diferentes severidades son iguales a las que se aplicaron anteriormente para el "enlace". La solución de lavado también es reemplazada generalmente un
5 número de veces durante el lavado. Por ejemplo, las condiciones de lavado típicas de alta severidad comprenden lavar dos veces durante 30 minutos a una temperatura de 55°C y tres veces durante 15 minutos a una temperatura de 60°C.

Por consiguiente, la presente descripción incluye
10 moléculas de ácido nucleico que hibridan a las moléculas establecidas en las figuras 3A, 3B, y de la 4A a la 4F bajo enlace y condiciones de lavado de alta severidad, en donde dichas moléculas de ácido nucleico codifican un anticuerpo o fragmento funcional del mismo que tiene las propiedades aquí
15 descritas. Las moléculas incorporadas (de una perspectiva del mARN) son aquellas que tienen por lo menos 75% u 80% (preferentemente por lo menos 85%, más preferentemente por lo menos 90% y aún más preferentemente por lo menos 95%) de homología o identidad de secuencia con una de las moléculas
20 de ADN aquí descritas. En un ejemplo particular de una variante de la presente descripción, el ácido nucleico de la posición 7 en las SEQ ID No: 18 ó 20 puede ser substituido a partir de una C a una G, cambiando de esta manera el codón de CAA a GAA.

(Variantes Equivalentes Funcionalmente)

25 Todavía otra clase de variantes de ADN dentro del alcance

50

de la presente invención pueden ser descritas con referencia al producto que codifican (ver péptidos de la lista de las figuras 3C, 3D, y de la 4G a la 4L). Estos genes funcionalmente equivalentes son caracterizados por el hecho de que codifican

5 las mismas secuencias de péptidos encontradas en las figuras 3C, 3D, y de la 4G a la 4L debido a la degeneración del código genético. La secuencia de aminoácidos de la figura 3C también se muestra como la SEQ ID No: 19. La secuencia de aminoácidos de la figura 3D también se muestra como la SEQ

10 ID: No: 21. La secuencia de aminoácidos de la figura 4G también se muestra como la SEQ ID: No: 23. La secuencia de aminoácidos de la figura 4H también se muestra como la SEQ ID: No: 25. La secuencia de aminoácidos de la figura 4I también se muestra como la SEQ ID: No: 27. La secuencia de

15 aminoácidos de la figura 4J también se muestra como la SEQ ID: No: 29. La secuencia de aminoácidos de la figura 4K también se muestra como la SEQ ID: No: 31. La secuencia de aminoácidos de la figura 4L también se muestra como la SEQ ID: No: 33.

20 Es reconocido que las variantes de las moléculas de ADN aquí proporcionadas pueden ser construidas de diferentes modos. Por ejemplo, pueden ser construidas como ADNs completamente sintéticos. Los métodos para sintetizar de manera eficiente los oligonucleótidos en un rango de 20 hasta

25 aproximadamente 150 nucleótidos son ampliamente disponibles.

51

Ver el libro de Ausubel y asociados, sección 2.11, Suplemento 21 (1993). Los oligonucleótidos que se traslapan pueden ser sintetizados y ensamblados del primer modo reportado por Khorana y asociados, *J. Mol. Biol.* 72: páginas 209 a 217 (1971); también consultar el libro de Ausubel y asociados, mencionado anteriormente, Sección 8.2. Preferentemente, los ADNs sintéticos son diseñados con sitios de restricción convenientes diseñados en los extremos 5' y 3' del gen para facilitar la clonación en un vector apropiado.

10 Como se ha indicado, un método para generar variantes es comenzar con uno de los ADNs aquí descritos y luego realizar la mutagénesis dirigida en el sitio. Consultar el libro de Ausubel y asociados, mencionado anteriormente, capítulo 8, Suplemento 37 (1997). En un método típico, el ADN objetivo es clonado en
15 un vehículo de bacteriófago de ADN de un solo hilo. El ADN de un solo hilo es aislado e hibridado con un oligonucleótido que contiene las alteraciones del nucleótido deseadas. El hilo complementario es sintetizado y el fago de hilo doble es introducido en un huésped. Algo de la progenie resultante
20 contendrá la mutante deseada, la cual puede ser confirmada utilizando la elaboración de secuencia de ADN. Además, están disponibles varios métodos que aumentan la probabilidad de que el fago de la progenie será la mutante deseada. Estos métodos son bien conocidos para los expertos en el campo y se
25 encuentran comercialmente disponibles equipos para generar

dichas mutantes.

(Construcciones y Expresión de ADN Recombinante)

La presente descripción proporciona además construcciones de ADN recombinante que comprenden una o
5 más de las secuencias de nucleótidos aquí descritas. Estas construcciones recombinantes son utilizadas en relación con un vector, tal como un vector plásmido, fagémico, fago o viral, dentro del cual es insertada una molécula de ADN que codifica cualquier anticuerpo descrito.

10 El gen codificado puede ser producido por técnicas como las describen Sambrook y asociados, 1989, y Ausubel y asociados, 1989. Alternativamente, las secuencias de ADN pueden ser sintetizadas químicamente utilizando, por ejemplo, sintetizadores. Ver, por ejemplo, las técnicas descritas en
15 "Síntesis de Oligonucleótidos" (*Oligonucleotide Synthesis*) (1984, Gait, ed., IRL Press, Oxford), la cual está incorporada a la presente descripción en su totalidad como referencia. Las construcciones recombinantes de la presente descripción comprenden los vectores de expresión que tienen la capacidad
20 de expresar el ARN y/o productos de la proteína de los ADN(s) codificados. El vector puede comprender además secuencias regulatorias, incluyendo un promotor enlazado de manera operable al cuadro de lectura abierta (ORF). El vector puede comprender además una secuencia marcadora que se puede
25 seleccionar. El inicio específico y las señales secretorias

bacteriales también pueden ser requeridas para la traducción eficiente del gen objetivo que codifica las secuencias.

La presente descripción proporciona además células huésped que contienen al menos uno de los ADNs aquí descritos. La célula huésped puede ser virtualmente cualquier célula para la cual están disponibles los vectores de expresión. Puede ser, por ejemplo, una célula huésped eucariótica más alta, tal como una célula de mamífero, una célula huésped eucariótica más baja, tal como una célula de levadura, o puede ser una célula procariótica, tal como una célula bacterial. La introducción de la construcción recombinante en la célula huésped puede ser efectuada mediante la transfección de fosfato de calcio, lipofección, DEAE, transfección portada por dextrano, electroporación e infección de fago.

15 (Expresión Bacterial)

Los vectores de expresión útiles para el uso bacterial son contruidos insertando una secuencia estructural de ADN que codifica una proteína deseada junto con señales de inicio y terminación de traducción adecuadas en una fase de lectura que se puede operar con un promotor funcional. El vector comprenderá uno o más marcadores fenotípicos que se pueden seleccionar y un origen de la duplicación para asegurar el mantenimiento del vector y, si es deseable, proporcionar amplificación dentro del huésped. Los huéspedes procarióticos adecuados para la transformación incluyen *E. coli*, *Bacillus*

subtilis, *Salmonella typhimurium* y varias especies dentro de los géneros *Pseudomonas*, *Streptomyces*, y *Staphylococcus*.

Por ejemplo, los vectores bacteriales pueden ser, basados en bacteriófagos, plásmidos o fagémidos. Estos vectores
5 pueden contener marcadores que se pueden seleccionar y origen bacterial de duplicación derivado de los plásmidos que se consiguen comercialmente y que generalmente contienen elementos de vectores de clonación bien conocidos pBR322 (No. de Acceso ATCC 37017). Después de la transformación en
10 una cepa de huésped adecuada y el crecimiento de la cepa del huésped a una densidad celular apropiada, el promotor seleccionado se des-reprime/induce por medios apropiados (por ejemplo, el cambio de temperatura o la inducción química) y las células son cultivadas por un período adicional. Las células
15 generalmente son recolectadas por medio de centrifugación, interrumpidos por medios físicos o químicos, y el extracto crudo resultante retenido para la purificación adicional.

En los sistemas bacteriales, pueden ser seleccionados de manera ventajosa un número de vectores de expresión
20 dependiendo del uso pretendido para la proteína que está siendo expresada. Por ejemplo, cuando va a ser producida una cantidad grande de dicha proteína, para la generación de anticuerpos o para seleccionar librerías de péptidos, por ejemplo, puede ser deseable vectores los cuales dirigen la
25 expresión de altos niveles de productos de proteína de fusión

SS

que son fácilmente purificados.

(Métodos Terapéuticos)

Los métodos terapéuticos comprenden la administración a un sujeto que necesita el tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo contemplado por la presente descripción. Una cantidad "terapéuticamente efectiva" es definida en este documento como la cantidad de un anticuerpo que es de una cantidad suficiente para agotar las células positivas para MST1R en el área tratada de un sujeto – ya sea en una sola dosis o de acuerdo con un régimen de dosis múltiples, solo o en combinación con otros agentes, los cuales conducen al alivio de una condición adversa, cuya cantidad es tolerable de manera tóxica. El sujeto puede ser un humano o animal no humano (por ejemplo, conejo, rata, ratón, mono u otro primate de orden inferior).

Un anticuerpo de la presente descripción podría ser co-administrado con medicamentos conocidos, y en algunos casos el anticuerpo podría ser modificado por sí mismo. Por ejemplo, un anticuerpo podría ser conjugado a una inmunotoxina o un anticuerpo radioetiquetado para aumentar adicionalmente la eficacia potencial.

Los anticuerpos aquí descritos pueden ser utilizados como una herramienta terapéutica o de diagnóstico en una variedad de situaciones en donde el MST1R es expresado o encontrado de una manera no deseable. Las enfermedades y padecimientos

particularmente adecuados para el tratamiento con un anticuerpo de la presente invención son los tumores malignos y neoplasmas que expresan el MST1R, por ejemplo, el cáncer de mama, de pulmón, de colon, de vejiga, de la piel, pancreático, glioma, linfoma, de la próstata, de tiroides, de ovario, gástrico, 5 hígado, estómago y similares.

Para tratar cualquiera de las enfermedades anteriores, las composiciones farmacéuticas para utilizarse de acuerdo con la presente descripción pueden ser formuladas de una manera 10 convencional utilizando uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables. Cualquier anticuerpo aquí descrito puede ser administrado por cualesquiera medios adecuados, los cuales pueden variar, dependiendo del tipo de enfermedad que está siendo tratada. Las rutas de administración posibles 15 incluyen la administración parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, o subcutánea), intrapulmonar e intranasal, y, si se desea para el tratamiento local inmunosupresor, la administración intralesional. Además, cualquier anticuerpo descrito puede ser 20 administrado por medio de infusión de impulso, con, por ejemplo, dosis que declinan del anticuerpo. La dosificación puede ser administrada por inyecciones, tales como por ejemplo, inyecciones intravenosas o subcutáneas, dependiendo en parte de si la administración es breve o crónica. La cantidad 25 que va a ser administrada dependerá de una variedad de

factores tales como los síntomas clínicos, peso del individuo, si son administrados otros fármacos. Un médico experto en la técnica reconocerá que la ruta de administración variará dependiendo de la enfermedad o padecimiento que va a ser
5 tratado y se entenderá que ruta sería la más apropiada, para el individuo basado en factores específicos de cada individuo.

La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido novedoso, de acuerdo con la presente invención, dependerá en gran parte de las
10 características particulares del paciente, la ruta de administración, y la naturaleza de la enfermedad que está siendo tratada. Por ejemplo, se podrá encontrar una guía general en las publicaciones de la "Conferencia Internacional sobre Armonización" y el libro "Ciencias Farmacéuticas de
15 Remington" (*International Conference on Harmonisation and in Remington's Pharmaceutical Sciences*), capítulos 27 y 28, páginas 484 a 528 (18ª edición, Alfonso R. Gennaro, ED., Easton, PA.: Mack Pub. Co., 1990). Más específicamente, la determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva
20 dependerá de factores tales como la toxicidad y eficacia del medicamento. La toxicidad puede ser determinada utilizando métodos bien conocidos en la técnica y encontrados en las referencias anteriores. La eficacia puede ser determinada utilizando la misma guía en conjunto con los métodos que se
25 describen a continuación en los Ejemplos.

(Métodos de Diagnóstico)

El MST1R es altamente expresado en las células de
cáncer en ciertas malignidades; por lo tanto, un anticuerpo anti-
MST1R de la presente invención puede ser empleado con el
5 objeto de imaginar o visualizar un sitio o ubicación del MST1R
posible en un paciente. En este aspecto, un anticuerpo puede
ser etiquetado de manera que se puede detectar, a través del
uso de radioisótopos, etiquetas de afinidad (tales como biotina,
avidina, etc.), etiquetas fluorescentes, átomos paramagnéticos,
10 etc. Los procedimientos para llevar a cabo dicha etiquetación
son bien conocidos en la técnica. Las aplicaciones clínicas de
los anticuerpos en la elaboración de imagen de diagnóstico son
revisados por Grossman, H.B., en *Urol. Clin. North Amer.* 13:
páginas 465 a 474 (1986), Unger, E.C. y asociados, *Invest.*
15 *Radiol.* 20: páginas 693 a 700 (1985), y Khaw, B. A. y
asociados, *Science* 209: páginas 295 a 297 (1980).

Por ejemplo, la detección de los focos de dichos
anticuerpos etiquetados de manera que se pueden detectar
podrían ser indicadores del MST1R. En una modalidad, este
20 examen se hace removiendo muestras de tejido o sangre e
incubando dichas muestras en la presencia de los anticuerpos
etiquetados de manera que se pueden detectar. En una
modalidad, esta técnica se hace de una manera no invasiva a
través del uso de la elaboración de imagen magnética,
25 fluorografía, etc. Dicha prueba de diagnóstico puede ser

59

empleada en el monitoreo del éxito del tratamiento de las enfermedades, en donde la presencia o ausencia de una célula MST1R positiva es un indicador importante.

(Composiciones Terapéuticas y de Diagnóstico)

5 Los anticuerpos de la presente invención pueden ser formulados de acuerdo con métodos conocidos para preparar composiciones farmacéuticamente útiles, en donde un anticuerpo aquí descrito (incluyendo cualquier fragmento funcional del mismo) es combinado en una mezcla con un
10 vehículo portador farmacéuticamente aceptable. Los vehículos adecuados y su formulación se describen, por ejemplo, en "CIENCIAS FARMACÉUTICAS DE REMINGTON" (*REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES*) (18ª edición, Alfonso R. Gennaro, ED., Easton, PA.: Mack Pub. Co., 1990). Con el objeto
15 de formar una composición farmacéuticamente aceptable adecuada para la administración efectiva, dichas composiciones contendrán una cantidad efectiva de uno o más de los anticuerpos de la presente descripción, junto con una cantidad adecuada de un vehículo portador.

20 Las preparaciones se pueden formular de manera adecuada para producir un compuesto de liberación controlada del ingrediente activo. Las preparaciones de liberación controlada se pueden lograr a través del uso de polímeros para el complejo y absorber el anticuerpo anti-MST1R. La
25 administración controlada puede ser ejercida seleccionando

macromoléculas apropiadas (por ejemplo, poliésteres, poliaminoácidos, polivinilo, pirrolidona, etilénvinil-acetato, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o protamina, sulfato) y la concentración de las macromoléculas así como los métodos de
5 incorporación con el objeto de controlar la liberación. Otro método posible para controlar la duración de la acción mediante preparaciones de liberación controlada es incorporar el anticuerpo anti-MST1R en partículas de un material polimérico tal como poliésteres, poliaminoácidos, hidrogeles, poli(ácido
10 láctico) o copolímeros de etileno vinilacetato. Alternativamente, en vez de incorporar estos agentes en partículas poliméricas, es posible atrapar estos materiales en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de acidificación o mediante la polimerización interfacial, por ejemplo, cápsulas de
15 gelatina o hidroximetilcelulosa y microcápsulas de poli(metilmetacrilato), respectivamente, o en sistemas de administración coloidal de fármacos, por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas, y nanocápsulas o en macroemulsiones. Dichas técnicas se
20 describen en "Ciencias Farmacéuticas de Remington" (*Remington's Pharmaceutical Sciences*) (1980).

Los compuestos pueden ser formulados para la administración parenteral por medio de inyección, por ejemplo, por inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones
25 para inyección pueden ser presentadas en forma de dosificación

unitaria, por ejemplo, en ampollitas, o en contenedores de dosis múltiples, con un conservador agregado. Las composiciones pueden tomar dicha forma como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y
5 pueden contener agentes formulatorios tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede ser en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de utilizarse.

10 Si se desea, las composiciones pueden ser presentadas en un paquete o aparato abastecedor, el cual puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el ingrediente activo. El paquete puede, por ejemplo, comprender lámina de metal o plástico, tal como un empaque blister. El
15 paquete o aparato abastecedor puede ser acompañado por instrucciones para la administración. Además, el paquete o aparato abastecedor y las composiciones pueden ser presentadas en un equipo para la distribución comercial.

Las diferentes modalidades de la presente invención
20 pueden ser entendidas adicionalmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos de trabajo, los cuales pretenden ilustrar, y de ahí, no limitar el alcance de la presente invención.

Breve Descripción de los Dibujos

[Figura 1]

25 La figura 1 proporciona secuencias de aminoácidos de

diferentes regiones pesadas variables de varios anticuerpos novedosos, y los cuales delinear el CDR y las regiones del cuadro (FR). La secuencia VH3 (SEQ ID No: 80) es alineada con la secuencia de región pesada variable MOR07692, MOR07923, 5 MOR07924, MOR07925, MOR07926 (SEQ ID No: 19), y la secuencia VH5 (SEQ ID No: 81) es alineada con la secuencia de región pesada variable MOR07919 (SEQ ID No: 21).

[Figura 2]

La figura 2A y la figura 2B proporcionan secuencias de 10 aminoácidos de diferentes regiones ligeras variables de varios anticuerpos novedosos, y las cuales delinear el CDR y las regiones del cuadro (FR). La secuencia VLκ3 (VLκ3; SEQ ID No: 82) es alineada con las secuencias de región ligera variable MOR07692 (SEQ ID No: 23), MOR07923 (SEQ ID No: 27), 15 MOR07924 (SEQ ID No: 29), MOR07925 (SEQ ID No: 31), MOR07926 (SEQ ID No: 33), y la secuencia VLλ3 (VLλ3; SEQ ID No: 83) es alineada con la secuencia de región ligera variable MOR07919 (SEQ ID No: 25).

[Figura 3]

20 La figura 3A (MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925, MOR07926; SEQ ID No: 18) y la figura 3B (MOR07919; SEQ ID No: 20) proporcionan secuencias de ácido nucleico de regiones pesadas variables de varios anticuerpos novedosos. La figura 3C (MOR07692, MOR07923, MOR07924, 25 MOR07925, MOR07926; SEQ ID No: 19) y la figura 3D

(MOR07919; SEQ ID No: 21) proporcionan secuencias de aminoácidos de varias regiones pesadas variables de anticuerpos novedosos. Las regiones CDR H-CDR1, H-CDR2 y H-CDR3 están designadas desde la terminal-N a la terminal-C en negritas y subrayadas.

[Figura 4]

La figura 4A (MOR07692; SEQ ID No: 22), la figura 4B (MOR07919; SEQ ID No: 24), la figura 4C (MOR07923; SEQ ID No: 26), la figura 4D (MOR07924; SEQ ID No: 28), la figura 4E (MOR07925; SEQ ID No: 30) y la figura 4F (MOR07926; SEQ ID No: 32) proporcionan secuencias de ácido nucleico de varias regiones ligeras variables del anticuerpo novedoso. La figura 4G (MOR07692; SEQ ID No: 23), la figura 4H (MOR07919; SEQ ID No: 25), la figura 4I (MOR07923; SEQ ID No: 27), la figura 4J (MOR07924; SEQ ID No: 29), la figura 4K (MOR07925; SEQ ID No: 31), y la figura 4L (MOR07926; SEQ ID No: 33) proporcionan secuencias de aminoácidos de varias regiones ligeras variables del anticuerpo novedoso. Las regiones CDR L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 están designadas desde la terminal-N a la terminal-C en negritas y subrayadas.

[Figura 5]

La figura 5 proporciona secuencias de aminoácidos de regiones pesadas variables de diferentes secuencias del gen maestro del anticuerpo de las Librerías de Anticuerpos de Combinación Humanas basadas en consenso (HuCAL®). Las

regiones CDR H-CDR1, H-CDR2 y H-CDR3 están subrayadas como designadas desde la terminal-N a la terminal-C. La línea superior es MOR07919 (SEQ ID No: 21) mientras la línea inferior es MOR07692/7923/7924/7925/7926 (SEQ ID No: 19).

5 [Figura 6]

La figura 6 proporciona secuencias de aminoácidos de regiones ligeras variables de diferentes secuencias del gen maestro del anticuerpo HuCAL basadas en varios consensos. Las regiones CDR L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 están subrayadas como designadas desde la terminal-N a la terminal-C. Los dos conjuntos de líneas de la parte superior al inferior son de la manera siguiente: MOR07919 (SEQ ID No: 25); MOR07692 (SEQ ID No: 23); MOR07923 (SEQ ID No: 27); MOR07924 (SEQ ID No: 29); MOR07925 (SEQ ID No: 31); MOR07926 (SEQ ID No: 33), respectivamente.

[Figura 7]

La figura 7A y la figura 7B proporcionan la secuencia de ácido nucleico y de aminoácidos de diferentes cadenas ligeras del anticuerpo novedoso (figura 7A: MOR07919; figura 7B: MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926; respectivamente) como fue expresada a partir del pMORPH®2_h_IgG1f. Las regiones CDR se encuentran en negritas y subrayadas. La secuencia de aminoácidos del líder VH y la región constante de cadena pesada es indicada en itálicas o itálicas y negritas, respectivamente. Los sitios de

restricción y los sitios de preparación de los cebadores elaboradores de secuencias son designados arriba o debajo de la secuencia. La secuencia de ácido nucleico de la figura 7A es representada por la SEQ ID No: 64, mientras la secuencia de aminoácidos es la SEQ ID No: 65. La secuencia de ácido nucleico de la figura 7B es representada por la SEQ ID No: 66, mientras que la secuencia de aminoácidos es la SEQ ID No: 67. [Figura 8]

La figura 8 proporciona la secuencia de ácido nucleico (SEQ ID No: 68) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID No: 69) de una cadena ligera lambda de un anticuerpo novedoso (MOR07919) como es expresada a partir del pMORPH®2_h_Ig_lambda2. Las regiones CDR se encuentran en negritas y subrayadas. La secuencia de aminoácidos del líder VL y la región constante de cadena ligera lambda es indicada en *itálicas* o *itálicas y negritas*, respectivamente. Los sitios de restricción y sitios de preparación de los cebadores elaboradores de secuencias están designados arriba y debajo de la secuencia.

[Figura 9]

De la figura 9A a la figura 9E se proporcionan secuencias de ácido nucleico y de aminoácidos de diferentes cadenas ligeras kappa del anticuerpo novedoso según es expresado por pMORPH®2_h_Ig_kappa. Las regiones CDR se encuentran en negritas y subrayadas. La secuencia de aminoácidos del líder

VL y la región constante de cadena ligera kappa es indicada en itálicas o itálicas y negritas, respectivamente. Los sitios de restricción y los sitios de preparación de los cebadores elaboradores de secuencias están designados arriba y debajo de la secuencia. La secuencia de ácido nucleico de la figura 9A es representada por la SEQ ID No: 70, mientras la secuencia de aminoácidos es la SEQ ID No: 71 (MOR07692). La secuencia de ácido nucleico de la figura 9B es representada por la SEQ ID No: 72, mientras la secuencia de aminoácidos es la SEQ ID No: 73 (MOR07923). La secuencia de ácido nucleico de la figura 9C es representada por la SEQ ID No: 74, mientras la secuencia de aminoácidos es la SEQ ID No: 75 (MOR07924). La secuencia de ácido nucleico de la figura 9D es representada por la SEQ ID No: 76, mientras la secuencia de aminoácidos es la SEQ ID No: 77 (MOR07925). La secuencia de ácido nucleico de la figura 9E es representada por la SEQ ID No: 78, mientras la secuencia de aminoácidos es la SEQ ID No: 79 (MOR07926).

[Figura 10]

La figura 10 proporciona un análisis FACS que demuestra la reactividad cruzada de los anticuerpos aislados (MorphoSys IgG1 - 2 µg/ml) a los ortólogos MST1R.

[Figura 11]

La figura 11 muestra la actividad de enlace de las MOR07692, MOR07919, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926 a la porción de la 25 a la 571 del MST1R humano

comparado con el control de PBS. Utilizando el análisis de la prueba-t para $n=3$, los valores p son los siguientes: MOR07692: $4.56E-07$; MOR07919: $1.43E-05$; MOR07923: $2.10E-05$; MOR07924: $1.42E-06$; MOR07925: $9.74E-07$; y MOR07926: $1.53E-06$.

[Figura 12]

La figura 12 muestra la actividad inhibitoria del reportador Elk1 en la ausencia del ligando. El uso del análisis de la prueba-t y una concentración de anticuerpos de $5 \mu\text{g/ml}$, los valores p son los siguientes: MOR07692: $5.39E-06$; MOR07919: $3.19E-04$; y MOR07925: $3.78E-05$.

[Figura 13]

La figura 13 muestra la inhibición de 200 ng/ml de fosforilación inducida por MSP por MOR07692 comparada con el control hlgG en diferentes puntos del tiempo (minutos) en una absorbancia de 450 nm con una referencia de 570 nm). En el punto de tiempo de cinco minutos, el valor p es $5.43E-05$, mientras que en el punto de tiempo de 15 minutos, el valor p es $4.76E-06$.

[Figura 14]

La figura 14 es un Western blot ilustrado de la inhibición de 100 ng/ml de fosforilación inducida por MSP del ERK utilizando $1 \mu\text{g/ml}$ del MOR07692 comparado con los controles sin anticuerpo y hlgG en la presencia o ausencia de $1 \mu\text{g/ml}$ de anticuerpo reticulado.

[Figura 15]

La figura 15 muestra la actividad inhibitoria de los anticuerpos especificados o sin control de anticuerpos en la proliferación de la célula inducida por MSP (%) en la presencia o ausencia de 100 ng/ml de MSP. Para los diferentes anticuerpos, los valores p son los siguientes: MOR07692: 0.0001; MOR07919: 0.2037; MOR07923: 0.0106; MOR07924: 0.0203; MOR07925: 0.0042; y MOR07926: 0.0044.

[Figura 16]

La figura 16 muestra la inhibición de la migración inducida por MSP indicada en los anticuerpos anti-MST1R.

[Figura 17]

La figura 17 muestra el potencial de los anticuerpos anti-MST1R indicados para inducir la internalización.

15 Ejemplos

(Cultivo de Células y Transfección Transitoria)

Las células de riñón embrionario humano (HEK) 293FreeStyle™ fueron cultivadas en el Medio Freestyle 293 (Invitrogen). El 293α fue un transfectante estable obtenido mediante la transfección con integrinαv y los vectores de expresión de integrinβ3 en células HEK293. Las células HEK293 y 293α fueron propagadas en DMEM con un contenido de FCS al 10%. Los PC3 y T47D fueron cultivados en RPMI con un contenido de FCS al 10%. Para el paneo, selecciones y ensayos funcionales, las células HEK 293FreeStyle™ fueron

transfectadas con los ADNs plásmidos utilizando 293fectina (Invitrogen). Las células 293T y 293 α fueron transfectadas con los ADNs plásmidos utilizando Lipofectamina 2000 (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del proveedor.

5 (Citometría de Flujo ("FACS"))

Las células (5×10^5 células/depósito) fueron incubadas con los anticuerpos Fab o IgG en las concentraciones indicadas en 50 μ l de regulador FACS (PBS, FCS al 5%) durante 60 minutos a una temperatura de 4°C en placas de cultivo de 96 depósitos de fondo redondo (Corning). Las células fueron lavadas dos veces y luego incubadas con un anticuerpo de detección conjugado de Isotiocianato de Fluoresceína (FITC) durante 30 minutos a una temperatura de 4°C. Las células fueron lavadas nuevamente, se volvieron a suspender en 0.3 ml de regulador FACS y luego analizadas por citometría de flujo en un Cytomics FC500 (Beckman Coulter, Inc.). Los datos fueron analizados por medio del software FlowJo (Tomy digital biology Co., Ltd.). El IgG policlonal de cabra anti-hMSP R (R&D systems) o un anticuerpo anti-FLAG M2 (Sigma) fueron utilizados como un control positivo y el anticuerpo MOR03207 (anti-lisozima) fue utilizado como el control negativo.

15 (Resonancia de Plasmón de Superficie)

Las constantes de cinética k_{on} y k_{off} fueron determinadas con diluciones en serie del enlace Fab respectivo a la proteína de fusión MST1R-Fc inmovilizada de manera covalente (R&D

25

systems) utilizando el instrumento BIAcore 3000 (Biacore). Se utilizó para el estándar de inmovilización del antígeno covalente, la química de acoplamiento de EDC-NHS amina. Para el acoplamiento directo de la proteína de fusión MST1R-Fc, los chips senior CM5 (Biacore) fueron recubiertos con -600-700 RU en 10 mM de regulador de acetato, pH 4.5. Para la celda de flujo de referencia se utilizó una cantidad respectiva de HSA (albúmina de suero humano). Las mediciones cinéticas se hicieron en PBS (136 mM de NaCl, 2.7 mM de KCl, 10 mM de Na₂HPO₄, 1.76 mM de KH₂PO₄, pH 7.4) en un rango de flujo de 20 µl/min, utilizando un rango de concentración de Fab de 15.6 nM a 500 nM. El tiempo de inyección para cada concentración fue de un minuto, seguido por una fase de disociación de tres minutos. Para la regeneración, se utilizaron de 5 µl a 10 mM de HCl. Todos los sensogramas fueron adaptados globalmente utilizando el software de evaluación BIA 3.2 (Biacore).

(Trituración de Equilibrio de Solución (SET))

La determinación de afinidad en la solución fue realizada básicamente como se describió en la literatura (Friguet, B., Chaffotte, A. F., Djavadi-Ohanian, L., y Goldberg, M. E. (1985) *J Immunol Methods* 11, páginas 305 a 319). Con el objeto de mejorar la sensibilidad y exactitud del método SET, el método fue modificado del ELISA clásico a la tecnología basada en ECL (Haenel, C, Satzger, M., Ducata, D. D., Ostendorp, R., y Brocks, B. (2005) *Anal Biochem* 339, páginas 182 a 184).

71

Ejemplo 1

(GENERACIÓN DEL ANTICUERPO A PARTIR DE LAS LIBRERÍAS HuCAL)

Para la generación de anticuerpos terapéuticos contra
5 MST1R, se llevaron a cabo selecciones con la librería de
despliegue de fagos MorphoSys HuCAL GOLD. La HuCAL
GOLD® es un concepto en el HuCAL® basado en la librería Fab
(Knappik y asociados. (*J Mol Biol*, 296, páginas 57 a 86, 2000);
Krebs y asociados, *J Immunol. Methods*, 254, páginas 67 a 84,
10 2001; Rothe y asociados, *J Mol. Biol*, 376(4): páginas 1182 a
1200, 2008), en el cual todos los seis CDRs son diversificados,
y el cual emplea la tecnología CysDisplay™ para enlazar los
fragmentos Fab a la superficie del fago (documento WO
01/05950).

15 (A. Rescate del Fagémido, Amplificación del Fago y Purificación)

La librería de fagémidos HuCAL GOLD® fue amplificada en
un medio de 2x YT con un contenido de 34 µg/ml de
cloramfenicol y glucosa al 1% (2x YT-CG). Después de la
20 infección del ayudante del fago (VCSM13) en un OD_{600nm} de 0.5
(30 minutos a una temperatura de 37°C sin agitación; 30
minutos a una temperatura de 37°C con agitación a una
velocidad de 250 rpm), las células fueron deshiladas (4120 g; 5
minutos; 4°C), se volvieron a suspender en 2x YT/34 µg/ml
25 cloramfenicol/50 µg/ml de kanamicina/0.25 mM de IPTG y

cultivadas durante la noche a una temperatura de 22°C. Los fagos fueron precipitados por PEG del sobrenadante, se volvieron a suspender en PBS/glicerol al 20% y almacenados a una temperatura de -80°C. La amplificación del fago entre dos
5 rondas de paneo fue realizada de la manera siguiente: Las células TGI de fase de medio registro fueron infectadas con fagos eluidos y colocadas en placas sobre LB-agar suplementado con 1% de glucosa y 34 µg/ml de cloramfenicol (LB-CG). Después de la incubación durante la noche a una
10 temperatura de 30°C, se descartaron las colonias, y se utilizaron para inocular el 2x YT-CG hasta que se alcanzó un OD_{600nm} de 0.5 y los fagos ayudantes VCSM13 agregados para la infección como se describieron anteriormente.

(B. Paneos con HuCAL GOLD®)

15 Para las selecciones de los fagos del anticuerpo HuCAL GOLD® fueron divididos en seis conjuntos que comprenden combinaciones diferentes del gen maestro VH (conjunto 1: VH1/3/5 κ, conjunto 2: VH1/3/5 λ, conjunto 3: VH2/4/6 κ, conjunto 4: VH2/4/6 λ, conjunto 5: VH1-6 κ, conjunto 6: VH1-6
20 λ). Estos conjuntos fueron sometidos individualmente a tres rondas del paneo completo de las células en el vector de expresión MST1R transfectado con células HEK 293FreeStyle™ seguido por la elución de pH y un paso de post-adsorción en las células MST1R-negativas HEK 293FreeStyle™ para el
25 agotamiento de los fagos irrelevantes del anticuerpo.

Finalmente, los fagos restantes del anticuerpo fueron utilizados para infectar las células TG1 de *E. coli* las cuales entonces se colocaron en placas de agar y fueron incubadas durante la noche a una temperatura de 30°C. Al día siguiente, se
5 descartaron las colonias bacteriales de las placas, los fagos fueron rescatados y amplificados como se describió anteriormente. La segunda y tercera rondas de selección se realizaron como la inicial. Además, para los paneos estándar, la tecnología LCDR3-RapMAT® fue aplicada para identificar
10 potencialmente los clones con afinidades más altas. El RapMAT® representa un proceso de maduración de afinidad construido con una selección rápida de anticuerpos de alta afinidad. La tecnología está basada en el diseño modular de la librería HuCAL GOLD® Fab. Para el método RapMAT® se
15 realizaron dos rondas de paneo estándar con conjuntos separados de librerías lambda y kappa. Los conjuntos seleccionados de Fab para la segunda ronda fueron diversificados por medio del intercambio de los cassettes de LCDR3 con la librería LCDR3. Las librerías Fab resultantes
20 fueron sometidas a dos rondas adicionales de paneos bajo condiciones severas.

(C. Subclonación y Expresión de los Fragmentos Fab Solubles)

Los insertos de codificación de Fab de los fagémidos HuCAL GOLD® fueron subclonados en el vector de expresión
25 pMORPH®x9_Fab_FS (Rauchenberger y asociados, *J. Biol.*

Chem. 278(40): páginas 38194 a 38205, 2003) para facilitar la expresión rápida del Fab soluble. Para este propósito, el Fab que codifica el inserto (ompA-VLCL y phoA-Fd) de los clones seleccionados fue cortado del ADN plásmido con *Xba*I y *Eco*RI, y clonado en un vector de corte *Xba*I/*Eco*RI pMORPH®x9_FS. Los Fabs expresados en el vector son portadores de dos etiquetas de la terminal-C (FLAG™ y Strep-tag® II) para la detección y purificación.

(D. Expresión de Anticuerpos Fab HuCAL GOLD® en *E. coli* y

10 Purificación)

La expresión de los fragmentos Fab codificados por pMORPH®x9_Fab_FS en las células TG-1 de *E. coli* se llevó a cabo en cultivos de matraces agitadores utilizando 750 ml de medio 2x YT suplementado con 34 µg/ml de cloramfenicol. Los cultivos fueron agitados a una temperatura de 30°C hasta que se alcanzó un OD_{600nm} de 0.5. La expresión fue inducida mediante la adición de 0.75 mM de IPTG durante 20 horas a una temperatura de 30°C. Las bacterias fueron recolectadas mediante centrifugación y la fracción periplásmica preparada utilizando de 30 ml a 35 ml de BBS. Los fragmentos Fabs fueron purificados por medio de columnas de Sefarosa Step-Tactin utilizando Strep-tag® II. La pureza de las muestras fue analizada junto con los estándares de calibración por medio de SDS-PAGE en una condición reducida, desnaturalizada y por cromatografía de exclusión de tamaño (SEC) en su estado

natural. Las concentraciones de proteína fueron determinadas por espectrofotometría UV (Krebs y asociados, *J. Immunol. Methods* 254, páginas 67 a 84, 2001).

Ejemplo 2

5 (CLONACIÓN, EXPRESIÓN Y PURIFICACIÓN DE IgG1 DEL HuCAL®)

Con el objeto de expresar los fragmentos del dominio variable de IgG1 de longitud completa, de las cadenas pesada (VH) y ligera (VL) fueron subclonados con el vector de
10 expresión Fab dentro de los vectores pMORPH®2_hIlg. Se utilizaron las enzimas de restricción *Mfel* y *BlnI* para la subclonación de los fragmentos VH. Se utilizaron las enzimas de restricción *EcoKV* y *BsiWI* o *HpaI* para la subclonación de los fragmentos VL kappa o VL lambda, respectivamente. Después
15 de la digestión, los fragmentos VH y VL fueron aislados del gel de agarosa preparatorio y ligados dentro de los vectores de expresión IgG (fragmento VH dentro de pMORPH®2_h_IgG1f; fragmento Vkappa dentro de pMORPH®2_h_Igκ; fragmento Vlambda dentro de pMORPH®2_h_Igλ2). Los plásmidos de
20 expresión IgG resultantes fueron caracterizados por el análisis de restricción y elaboración de secuencias. La expresión transitoria del IgG humano de longitud completa fue realizada por las células HKB11, las cuales fueron transfectadas en los vectores de expresión de cadena ligera y pesada IgG. Los IgGs
25 fueron purificados de los sobrenadantes del cultivo de células

por cromatografía de afinidad por medio de una columna de Sefarosa de Proteína A. Además, el procesamiento inferior incluyó el intercambio de regulador por la filtración de gel y la filtración estéril del IgG purificado. El control de calidad reveló
5 una pureza de > 90% reduciendo el SDS-PAGE y > 90% de IgG monomérico determinado por la cromatografía analítica de exclusión por tamaño.

Ejemplo 3

(SELECCIÓN DE ELISA DE LOS CLONES Fab HuCAL® E IgG1
10 HuCAL®)

Los depósitos de una placa de microtitulación MaxiSorp™ de 384 depósitos fueron recubiertos con 0.5 µg/ml de proteína de fusión MST1R-Fc recombinante diluida en PBS. La placa fue incubada durante la noche a una temperatura de 4°C. Al día
15 siguiente, los depósitos fueron lavados tres veces con PBST (Tween 20 al 0.05% en PBS) y luego bloqueados con MPBST (polvo de leche al 5% en PBST) durante 30 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placa de microtitulación. Las células fueron lavadas tres veces con PBST
20 antes de agregar el anticuerpo primario, es decir, los extractos BEL previamente bloqueados de los clones Fab HuCAL® o los anticuerpos HuCAL® purificados y los anticuerpos de control. La placa fue incubada durante dos horas a temperatura ambiente en un agitador de una placa de microtitulación y luego
25 lavados tres veces con PBST. Para la detección de los

77

anticuerpos HuCAL®, se agregaron fosfatasa alcalina IgG de
cabra anti-humana (Dianova, diluida 1:5,000 en polvo de leche
al 0.5% en PBST) y la placa incubada por una hora a
temperatura ambiente en un agitador de placa de
5 microtitulación. Posteriormente, la placa fue lavada cinco veces
con TBST (Tween 20 al 0.05% en TBS). Se agregó Attophos
(AttoPhos Substrate Set, Roche) (diluida 1:10 en TBS) y la
fluorescencia fue medida en un lector de placa de
microtitulación TECAN (emisión: 535 nm, excitación: 430 nm).

10 **Ejemplo 4**

(ANÁLISIS DE REACTIVIDAD CRUZADA POR FACS)

El análisis de FACS de las células que expresan el MST1R
ortólogo: el MST1R humano (secuencia de nucleótidos de cADN
se muestra con el No. de Acceso del GenBank: NM 002447.2),
15 el MST1R de mono cinomolgo y el MST1R de ratón (la
secuencia de nucleótidos de cADN se muestra con el No. de
Acceso del GenBank: NM 009074.1), el vector de expresión que
contiene la etiqueta de señal de la terminal-N (pFLAG-myc-
CMV-19, Sigma) fueron construidas. El cADN que codifica el
20 MST1R de mono cinomolgo fue amplificado por PCR utilizando
el cADN del estómago del mono cinomolgo como plantilla con
cebadores delanteros e inversos que tienen secuencias de
nucleótidos de las SEQ ID Nos: 34 y 35, respectivamente. Por
medio del análisis de evaluación de secuencias del producto
25 PCR, la secuencia de nucleótidos de MST1R ORF del mono

cinomolgo fue identificada como se muestra en la SEQ ID No: 36. La secuencia correspondiente de aminoácidos fue mostrada en la SEQ ID No: 37. Luego, el cADN humano, del mono cinomolgo y del ratón del MST1R ORF, excluyendo las regiones

5 del péptido de señal, fueron amplificados utilizando los cebadores directos e inversos respectivos que tienen una secuencia de nucleótidos de las SEQ ID Nos: 38 y 39 (humana), 40 y 41 (mono cinomolgo), y 42 y 43 (ratón) con sitios de clonación apropiados y luego clonados en pFLAG-myc-CMV-19.

10 Un fragmento MST1R humano amplificado codifica los aminoácidos correspondientes al No. de Acceso del GenBank: NP 002438.2 (SEQ ID No: 45). Un fragmento del MST1R de ratón codifica los aminoácidos correspondientes al No. de Acceso del GenBank: NP 033100.1 (SEQ ID No: 47) excepto por

15 aquellas diferencias de aminoácidos en las posiciones: 688 (de Leu a Pro), 713 (de He a Val), 714 (de Ala a Gly) y 719 (de Ala a Val). Estos vectores de expresión fueron transfectados en células HEK293T. Para el análisis FACS, las células fueron incubadas con 2 µg/ml de anticuerpos primarios seguidos por

20 incubación con el anticuerpo secundario marcado FITC como se describió anteriormente. En la figura 10, el anticuerpo anti-señal confirmó la expresión de cada proteína (MST1R humana, de mono cinomolgo y ratón). Los MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926 mostraron el enlace tanto

25 al MST1R de humano como de mono. Por otra parte, el

29

MOR07919 también exhibió el enlace al MST1R de ratón además del humano y el MST1R del mono.

La secuencia de nucleótidos de estos anticuerpos fue decidida por el elaborador de secuencia de ADN. La secuencia
5 de nucleótidos de la cadena pesada variable de MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926 fue decidida como se muestra en la figura 3A y la SEQ ID No: 18. La secuencia de nucleótidos de la cadena pesada variable de MOR07919 se muestra en la figura 3B y la SEQ ID No: 20. La
10 secuencia de aminoácidos de la cadena pesada variable de MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926 fue decidida como se muestra en la figura 3C y la SEQ ID No: 19. La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada variable de MOR07919 se muestra en la figura 3D y la SEQ ID No: 21.

15 La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera variable de MOR07692 se muestra en la figura 4A y la SEQ ID No: 22. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera variable de MOR07692 se muestra en la figura 4G y la SEQ ID No: 23. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera variable de
20 MOR07919 se muestra en la figura 4B y la SEQ ID No: 24. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera variable de MOR07919 se muestra en la figura 4H y la SEQ ID No: 25. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera variable de MOR07923 se muestra en la figura 4C y la SEQ ID No: 26. La
25 secuencia de aminoácidos de la cadena ligera variable de

MOR07923 se muestra en la figura 4I y la SEQ ID No: 27. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera variable de MOR07924 se muestra en la figura 4D y la SEQ ID No: 28. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera variable de MOR07924 se muestra en la figura 4J y la SEQ ID NO: 29. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera variable de MOR07925 se muestra en la figura 4E y la SEQ ID No: 30. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera variable de MOR07925 se muestra en la figura 4K y la SEQ ID No: 31. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera variable de MOR07926 se muestra en la figura 4F y la SEQ ID No: 32. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera variable de MOR07926 se muestra en la figura 4L y la SEQ ID No: 33.

La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada variable CDR3 (H-CDR3) de MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926 se muestra en la SEQ ID No: 1. La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada variable CDR3 (H-CDR3) de MOR07919 se muestra en la SEQ ID No: 4.

La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada variable CDR2 (H-CDR2) de MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926 se muestra en la SEQ ID No: 2. La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada variable CDR2 (H-CDR2) de MOR07919 se muestra en la SEQ ID No: 5.

La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada variable CDR1 (H-CDR1) de MOR07692, MOR07923, MOR07924,

81

MOR07925 y MOR07926 se muestra en la SEQ ID No: 3. La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada variable CDR1 (H-CDR1) de MOR07919 se muestra en la SEQ ID No: 6.

La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera variable CDR3 (L-CDR3) de MOR07692, se muestra en la SEQ ID No: 7. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera variable CDR3 (L-CDR3) de MOR07919 se muestra en la SEQ ID No: 8. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera variable CDR3 (L-CDR3) de MOR07923 se muestra en la SEQ ID No: 9. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera variable CDR3 (L-CDR3) de MOR07924 se muestra en la SEQ ID No: 10. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera variable CDR3 (L-CDR3) de MOR07925 se muestra en la SEQ ID No: 11. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera variable CDR3 (L-CDR3) de MOR07926 se muestra en la SEQ ID No: 12.

La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera variable CDR2 (L-CDR2) de MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926 se muestra en la SEQ ID No: 14. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera variable CDR2 (L-CDR2) de MOR07919 se muestra en la SEQ ID No: 16.

La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera variable CDR1 (L-CDR1) de MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926 se muestra en la SEQ ID No: 13. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera variable CDR1 (L-CDR1) de MOR07919 se muestra en la SEQ ID No: 15.

La secuencia de nucleótidos de la cadena pesada de MOR07692 se muestra en la SEQ ID No: 50. La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MOR07692 se muestra en la SEQ ID No: 51. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de MOR07692 se muestra en la SEQ ID No: 54. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MOR07692 se muestra en la SEQ ID No: 55.

La secuencia de nucleótidos de la cadena pesada de MOR07923 se muestra en la SEQ ID No: 50. La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MOR07923 se muestra en la SEQ ID No: 51. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de MOR07923 se muestra en la SEQ ID No: 56. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MOR07923 se muestra en la SEQ ID No: 57.

La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de MOR07924 se muestra en la SEQ ID No: 50. La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MOR07924 se muestra en la SEQ ID No: 51. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de MOR07924 se muestra en la SEQ ID No: 58. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MOR07924 se muestra en la SEQ ID No: 59.

La secuencia de nucleótidos de la cadena pesada de MOR07925 se muestra en la SEQ ID No: 50. La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MOR07925 se muestra en la SEQ ID No: 51. La secuencia de nucleótidos de la cadena

ligera de MOR07925 se muestra en la SEQ ID: No: 60. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MOR07925 se muestra en la SEQ ID No: 61.

La secuencia de nucleótidos de la cadena pesada de MOR07926 se muestra en la SEQ ID No: 50. La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MOR07926 se muestra en la SEQ ID No: 51. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de MOR07926 se muestra en la SEQ ID No: 62. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MOR07926 se muestra en la SEQ ID No: 63

La secuencia de nucleótidos de la cadena pesada de MOR07919 se muestra en la SEQ ID No: 48. La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MOR07919 se muestra en la SEQ ID No: 49. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de MOR07919 se muestra en la SEQ ID No: 52. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MOR07919 se muestra en la SEQ ID No: 53.

Ejemplo 5

(ENLACE DE LA ACTIVIDAD DE ENLACE POR LA PRUEBA DE ELISA)

Los depósitos de una placa de microtitulación MaxiSorp™ de 96 depósitos fueron recubiertos con 1 µg/ml de la proteína de fusión MST1R-Fc recombinante (que contiene una secuencia de 25 a 571 aminoácidos del MST1R humano, R&D) diluida en PBS. La placa fue incubada durante la noche a una temperatura

de 4°C. Al día siguiente, los depósitos fueron lavados una vez con regulador PBS-FCS (FCS al 5% en PBS) y luego bloqueados con regulador PBS-FCS durante una hora a temperatura ambiente. Después de la remoción del regulador PBS-FCS, se
5 agregaron 4 µg/ml del anticuerpo primario a los depósitos recubiertos con Fc de MST1R y fueron incubados durante una hora a temperatura ambiente. Después de lavar una vez con el regulador PBS-FCS, el anticuerpo secundario fue agregado y se permitió que se incubara durante una hora a temperatura
10 ambiente. Después de lavar tres veces con regulador PBS-FCS, se agregaron el sustrato de HRP (0.4 mg/ml o-Feniléndiamina Dihidrocloruro y Peróxido de Hidrógeno al 0.006% en un regulador de sustrato (50 mM de deshidrato de citrato tri-sódico, 100 mM de Fosfato de Hidrógeno Disódico, pH 4.5)).
15 Después de que se desarrolló un color amarillo, se le agregó además HCl 1 M para detener la reacción. La absorbancia en 490 nm fue medida en un lector de placa de microtitulación En Vision. En la figura 11, todos los anticuerpos obtenidos (MOR07692, MOR07919, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y
20 MOR07926) mostraron el enlace a una porción del 25 al 571 del MST1R humano. Cada anticuerpo fue aplicable para la inmunoprecipitación del MST1R no reducido o no desnaturalizado, pero no para el Western blotting para detectar el MST1R reducido o desnaturalizado (datos no mostrados).
25 Esto indica que estos anticuerpos reconocen la conformación

natural con los residuos de aminoácidos en la SEQ ID No: 17.

Ejemplo 6

(ENSAYOS BIOLÓGICOS)

(A. Ensayo del Gen Reportador de Luciferasa Elk1)

5 La funcionalidad de los anticuerpos fue probada por medio del ensayo del gen reportador de luciferasa Elk1. El principio del ensayo está basado en la co-transfección de las células 293α con varios vectores. El MST1R está integrado dentro de la membrana de las células y llega a quedar activado (fosforilado) para transducir la señal al ERK (cinasa regulada de señal extracelular) cuando es sobre-expresado o estimulado con MSP. Para probar la funcionalidad de los anticuerpos, el ensayo del gen reportador de luciferasa Elk1 fue establecido de la manera siguiente: Primero construimos un vector pFR-Luc2CP. Para 10 construir el vector pFR-Luc2CP, pFR-Luc (Stratagene) el vector fue digerido con *HindIII*, tratado con polimerasa de ADN T4 para eliminarle la punta, y digerido con *BamHI* para obtener un fragmento de aproximadamente 140 bp con un contenido de 5 x GAL4 elementos de enlace y una caja TATA. El 15 pGL4.12[*luc2CP*] (Promega) fue digerido con *EcoICRI/BglII*, desfosforilado, y ligado con el fragmento anterior para generar el pFR-Luc2CP. Luego, se co-transfectaron de manera transitoria las células 293α con pcADN-DEST40 MST1R, pcADN-DEST40, pFA2-Elk1 (Stratagene), pFR-Luc2CP y pGL4.74 20 [hRIuc/TK] (Promega) utilizando un procedimiento de

transfección de Lipofectamina 2000 (Invitrogen) y fue sembrado en placas de cultivo de 96 depósitos con células blancas. Al día siguiente después de la transfección, las células fueron preincubadas con anticuerpos durante una hora y luego se
5 agregó el ligando (MSP humano) a los depósitos. Después de seis horas de incubación, los lisatos celulares fueron preparados y la actividad de la luciferasa de luciérnaga (señal específica) y la actividad de luciferasa de Renilla (señal para la normalización) fueron medidas utilizando el sistema de ensayo
10 del reportador de luciferasa doble (Promega). La proporción de luciérnaga/Renilla fue calculada para normalizar los datos de cada depósito. La Tabla 2 muestra los valores IC_{50} en la presencia de 100 ng/ml del ligando MSP. Los MOR07692, MOR07919, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926
15 mostraron un valor IC_{50} bajo en un rango de entre 4 ng/ml y 100 ng/ml. Como se muestra en la figura 12, la sobre-expresión del MST1R por si mismo indujo la activación independiente del ligando de MST1R. MOR07925, MOR07919 y MOR07692 y también suprimieron este tipo de activación del MST1R.

[Tabla 2]

Tabla 2: Valor IC₅₀ del ensayo del gen reportador de luciferasa Elk1

	ID del Clon	IC50 del ensayo reportador (ng/ml)
5	MOR07692	4.4
	MOR07919	87.6
	MOR07923	9
	MOR07924	15.7
10	MOR07925	5.9
	MOR07926	11.4

(B. Prueba de ELISA para la Detección de la Fosforilación de MST1R)

El cambio en la condición de fosforilación del MST1R después del tratamiento con el ligando y/o anticuerpo fue determinado por el sistema de ELISA. Después de la incubación durante la noche de las células PC3 (1 x 10⁶) en platos de un diámetro de 6 cm, las células fueron lavadas con PBS, e incubadas en un medio BSA-RPMI al 0.1%. Después de la incubación durante la noche, las células fueron tratadas con 1 µg/ml del anticuerpo MOR07692 por una hora a una temperatura de 37°C, y luego estimuladas con 200 ng/ml de MSP recombinante (R&D systems) durante 0 minutos a 15 minutos. Luego los lisatos celulares fueron preparados y las formas fosforiladas del MST1R fueron medidas por el sistema de ELISA

de Human Phospho-MSP R/Ron (R&D systems) de acuerdo con las instrucciones del proveedor. El MOR07692 mostró una inhibición completa de la fosforilación de MST1R promovida mediante la adición del ligando MSP como se muestra en la figura 13.

(C. Western Blotting para ERK Activado)

El cambio en el estatus de fosforilación del ERK después del tratamiento con el ligando y/o el anticuerpo fue determinado por medio de Western Blotting. Después del cultivo durante la noche de las células PC3 (2×10^5) en placas de 12 depósitos, las células fueron lavadas con PBS, e incubadas con medio BSA-RPMI al 0.1%. Después de la incubación durante la noche, las células fueron tratadas con 1 μ g/ml del anticuerpo MOR07692 con o sin 1 μ g/ml del anticuerpo purificado por afinidad de cabra a IgG-Fc humano (Cappel) durante una hora a una temperatura de 37°C. Después de la incubación, se le agregaron 100 ng/ml del MSP recombinante (R&D systems), y fueron incubadas adicionalmente durante 30 minutos. Luego las células fueron lisadas con regulador RIPA con un contenido mini completo (Roche) e inhibidor de fosfatasa (Nakarai tesque). Los lisatos fueron despejados de los desechos celulares mediante centrifugación, y las concentraciones de proteína fueron determinadas utilizando el ensayo de proteína de BCA (PIERCE). Los lisatos se volvieron a suspender en un regulador con un contenido de β -mercaptoetanol y

desnaturalizados a una temperatura de 99°C durante cinco minutos. La proteína (10 µg/columna) fue resuelta por SDS-PAGE en geles del 5% al 20%. Las proteínas fueron manchadas sobre una membrana PVDF (BioRad). Las membranas fueron
5 bloqueadas con Blockace (Yukijirushi), durante una hora a temperatura ambiente e incubadas durante la noche a una temperatura de 4°C con anticuerpos policlonales contra ERK o anticuerpo fosfo-ERK. Después de lavar las membranas fueron incubadas con anticuerpo conjugado con peroxidasa de rábano
10 anti-conejo (Amersham). Las bandas inmuno-reactivas fueron visualizadas en las películas de rayos-X utilizando un substrato ECL plus (GE Healthcare). La figura 14 representaba la fosforilación de ERK en respuesta al ligando MSP. El aumento fue casi completamente inhibido por la adición de MOR07692 en
15 la presencia y ausencia de un anticuerpo reticulado a IgG-Fc humano.

(D. Ensayo de Proliferación Celular)

Las células T-47D (5000 células/depósito) suspendidas en un medio RPMI con un contenido de carbón al 2%/tratadas con
20 dextrano FCS (Hyclone) fueron sembradas en placas de 96 depósitos. Las células fueron incubadas con 1 µg/ml de anticuerpos durante una hora a una temperatura de 37°C, y luego estimuladas con 100 ng/ml de MSP recombinante. Después de cinco días de incubación, el ATP celular fue medido
25 mediante el equipo de ensayo de viabilidad celular luminiscente

CellTiter-Glo (Promega), de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Como se muestra en la figura 15, los anticuerpos MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926 suprimieron claramente la proliferación promovida por MSP de las células T-47D. El anticuerpo MOR07919 tuvo una actividad inhibitoria más débil que los otros anticuerpos.

(E. Ensayo de Migración)

Las células BxPC-3 (5×10^4 células/depósito) suspendidas en un medio RPMI con un contenido de FCS al 10% fueron sembradas en placas de Ensayo de Migración de Células Oris™ de 96 depósitos (Platypus Technologies, LLC). Después del cultivo durante la noche, los tapones fueron removidos de los depósitos de prueba y el medio fue reemplazado por FCS tratado con carbón al 2%/dextrano (Hyclone). Las células fueron incubadas con 10 µg/ml de anticuerpos por una hora a una temperatura de 37°C, y luego estimuladas con 300 ng/ml de MSP recombinante. Después de 24 horas de incubación, las células migradas fueron observadas utilizando un microscopio de campo brillante (Nikon) y luego sus imágenes fueron analizadas mediante el software Image J para calcular el área libre de células. Como se muestra en la figura 16, los anticuerpos MOR07919, MOR07692 y MOR07925 suprimieron claramente la migración de células promovidas por MSP de las células BxPC-3. Los anticuerpos MOR07692 y MOR07925 tuvieron una actividad inhibitoria más fuerte comparados con el

anticuerpo MOR07919.

(F. Ensayo de Internalización)

Con el objeto de evaluar la capacidad de los anticuerpos para internalizarse, el conjugado secundario de Hum-ZAP (IgG-saporina anti-humana purificada-afinidad de cabra proporcionada por ADVANCED TARGETING SYSTEMS) fue utilizada como el anticuerpo secundario para ocasionar la inhibición de la síntesis de la proteína y, finalmente, la muerte de las células después de la internalización dentro de las células. Las células PC3 (2000 células/depósito) suspendidas en medio RPMI con un contenido de FCS al 10% fueron sembradas en placas de cultivo blancas de fondo plano claro de 96 depósitos. Al día siguiente, las células fueron preincubadas con anticuerpos durante una hora a una temperatura de 4°C. Después de la remoción del medio que contiene los anticuerpos, se agregaron 0.5 µg/ml de conjugado secundario Hum-ZAP a los depósitos. Las placas fueron incubadas durante una hora a una temperatura de 4°C y luego durante tres días a una temperatura de 37°C. El ATP celular fue medido como la lectura para la viabilidad de las células por el equipo de ensayo de viabilidad de células luminiscente CellTiter-Glo (Promega), de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Como se muestra en la figura 17, la viabilidad de las células PC3 fue reducida de una manera importante mediante el tratamiento con MOR07692, MOR07919, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926,

sugiriendo el potencial de estos anticuerpos para internalizarse.

Los contenidos de todas las patentes, solicitudes de patente, solicitudes PCT publicadas y artículos, libros, referencias, manuales de referencia y resúmenes aquí citados
5 están incorporados por medio de este documento como referencia en su totalidad para describir más completamente las condiciones de la técnica a la cual pertenece la invención.

Como se le pueden hacer varios cambios al asunto materia descrito anteriormente sin salirse del alcance y espíritu de la
10 presente invención, se pretende que todo el asunto materia contenido en la descripción anterior, o definido en las reivindicaciones adjuntas, sea interpretado como descriptivo e ilustrativo de la presente invención. Son posibles muchas modificaciones y variaciones de la presente invención a la luz
15 de las enseñanzas anteriores.

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo humano o humanizado aislado o un fragmento funcional del mismo que comprende una región de enlace al antígeno que es específica para un péptido parcial de
5 MST1R, que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 17, en donde dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo inhibe la fosforilación del MST1R dependiente y/o independiente del ligando.

2. Un anticuerpo humano o humanizado aislado o un
10 fragmento funcional del mismo que comprende una región de enlace al antígeno que es específica para un péptido parcial de MST1R, que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 17, en donde dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo inhibe la fosforilación del MST1R dependiente e
15 independiente del ligando.

3. Un anticuerpo humano o humanizado aislado o un fragmento funcional del mismo que comprende una región de enlace al antígeno que es específica para un péptido parcial de MST1R, que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID
20 No: 17, caracterizado porque dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo inhibe la fosforilación del MST1R dependiente y/o independiente del ligando, además de inhibir la fosforilación del ERK y/o Akt.

4. Un anticuerpo humano o humanizado aislado o un
25 fragmento funcional del mismo que comprende una región de

enlace al antígeno que es específica para un péptido parcial de MST1R, que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 17, caracterizado porque dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo inhibe la fosforilación del MST1R dependiente e independiente del ligando, además de inhibir la fosforilación del ERK y/o Akt.

5. Un anticuerpo humano o humanizado aislado o un fragmento funcional del mismo que comprende una región de enlace al antígeno que es específica para un péptido parcial de MST1R, que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 17, caracterizado porque dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo tiene una afinidad contra dicho péptido parcial de MST1R como un K_D menor de aproximadamente 10 nM, menor de aproximadamente 5 nM, menor de aproximadamente 1 nM, menor de aproximadamente 0.5 nM o menor de aproximadamente 0.1 nM determinado por la resonancia de plasmón de superficie.

6. Un anticuerpo humano o humanizado aislado o un fragmento funcional del mismo que comprende una región de enlace al antígeno que es específica para un péptido parcial de MST1R, que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 17, caracterizado porque dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo tiene una afinidad contra dicho péptido parcial de MST1R como un K_D menor de aproximadamente 10 nM, menor de aproximadamente 5 nM, menor de

aproximadamente 1 nM, menor de aproximadamente 0.5 nM o menor de aproximadamente 0.1 nM determinado por la Trituración de Equilibrio de Solución.

7. Un anticuerpo humano o humanizado aislado o un
5 fragmento funcional del mismo que comprende una región de enlace al antígeno que es específica para un péptido parcial de MST1R, que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 17, caracterizado porque dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo suprime la proliferación de células
10 promovidas por MSP de células de tumor que expresan el MST1R.

8. Un anticuerpo humano o humanizado aislado o un
fragmento funcional del mismo que comprende una región de enlace al antígeno que es específica para un péptido parcial de
15 MST1R, que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 17, caracterizado porque dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo suprime la migración de células promovidas por MSP de células de tumor que expresan el MST1R.

9. Un anticuerpo humano o humanizado aislado o un
20 fragmento funcional del mismo que comprende una región de enlace al antígeno que es específica para un péptido parcial de MST1R, que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 17, caracterizado porque dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo internaliza el MST1R.

25 10. Un anticuerpo humano o humanizado aislado o un

fragmento funcional del mismo que comprende una región de enlace al antígeno que es específica para un péptido parcial de MST1R, que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No: 17, caracterizado porque dicho anticuerpo o fragmento
5 funcional del mismo es reactivo cruzado con humanos y por lo menos una de otras especies.

11. El anticuerpo humano o humanizado aislado o fragmento funcional del mismo tal y como se describe en la reivindicación 10, caracterizado porque las otras especies son
10 un ratón o un mono.

12. La región de enlace al antígeno aislada de un anticuerpo o fragmento funcional del mismo tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11.

13. La región de enlace al antígeno aislada tal y como se describe en la reivindicación 12, caracterizada porque
15 comprende una región H-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID Nos: 1 ó 4.

14. La región de enlace al antígeno aislada tal y como se describe en la reivindicación 13, la cual comprende además una
20 región H-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 2 ó 5.

15. La región de enlace al antígeno aislada tal y como se describe en la reivindicación 14, caracterizada porque comprende además una región H-CDR1 que tiene una secuencia
25 de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 3 ó 6.

16. La región de enlace al antígeno aislada tal y como se describe en la reivindicación 15, caracterizada porque (i) la región H-CDR3 tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, la región H-CDR2 tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 y la región H-CDR1 tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; o (ii) la región H-CDR3 tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, la región H-CDR2 tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y la región H-CDR1 tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6.

17. La región de enlace al antígeno aislada tal y como se describe en la reivindicación 12, caracterizada porque la cadena pesada variable tiene una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 19 ó 21.

18. La región de enlace al antígeno aislada tal y como se describe en la reivindicación 12, caracterizada porque la región L-CDR3 tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo consistente de las SEQ ID NOs: 7, 8, 9, 10, 11 y 12.

19. La región de enlace al antígeno aislada tal y como se describe en la reivindicación 18, caracterizada porque la región L-CDR1 tiene una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 13 ó 15.

20. La región de enlace al antígeno aislada tal y como se describe en la reivindicación 19, caracterizada porque la región L-CDR2 tiene una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID

NOs: 14 ó 16.

21. La región de enlace al antígeno aislada tal y como se describe en la reivindicación 20, caracterizada porque la región de enlace al antígeno es (i) la región L-CDR3 que tiene una
5 secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7, la región L-CDR1 tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 y la región L-CDR2 tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14; (ii) la región L-CDR3 tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8, la región L-CDR1 tiene una
10 secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15 y la región L-CDR2 tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16; (iii) la región L-CDR3 tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, la región L-CDR1 tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 y la región L-CDR2 tiene una
15 secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14; (iv) la región L-CDR3 tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10, la región L-CDR1 tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 y la región L-CDR2 tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14, (v) la región L-CDR3 tiene
20 una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, la región L-CDR1 tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 y la región L-CDR2 tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14; o (vi) la región L-CDR3 tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12, la región L-CDR1 tiene
25 una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 y la región

L-CDR2 tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14.

22. La región de enlace al antígeno aislada tal y como se describe en la reivindicación 12, caracterizada porque
5 comprende una cadena ligera variable que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo consistente de las SEQ ID NOs: 23, 25, 27, 29, 31 y 33.

23. La región de enlace al antígeno aislada tal y como se describe en la reivindicación 12, caracterizada porque la
10 secuencia de aminoácidos de las (i) SEQ ID NOs: 49 ó 51; o (ii) una secuencia que tiene por lo menos 80 por ciento de identidad de la secuencia de las regiones CDR con las regiones CDR de las SEQ ID NOs: 49 ó 51.

24. La región de enlace al antígeno aislada tal y como se
15 describe en la reivindicación 12, la cual comprende una secuencia de aminoácidos de cadena ligera de las (i) SEQ ID NOs: 53, 55, 57, 59, 61 ó 63; o (ii) una secuencia que tiene por lo menos 80 por ciento de identidad de las regiones CDR con las regiones CDR de las SEQ ID NOs: 53, 55, 57, 59, 61 ó 63.

20 25. El anticuerpo aislado tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11, caracterizado porque el anticuerpo aislado es un IgG.

26. El anticuerpo aislado tal y como se describe en la reivindicación 25, caracterizado porque el anticuerpo aislado es
25 un IgG1.

27. El anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 13, caracterizado porque el anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo comprende
5 una cadena pesada variable de las SEQ ID NOs: 19 ó 21.

28. El anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11, caracterizado porque el anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo comprende
10 una cadena ligera variable que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 23, 25, 27, 29, 31 ó 33.

29. El anticuerpo o fragmento funcional del mismo tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11, el cual comprende una región H-CDR3 que tiene la
15 secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 1 ó 4.

30. El anticuerpo o fragmento funcional del mismo tal y como se describe en la reivindicación 29, caracterizado porque comprende una región H-CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 2 ó 5.

20 31. El anticuerpo o fragmento funcional del mismo tal y como se describe en la reivindicación 30, el cual comprende una región H-CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 3 ó 6.

32. El anticuerpo aislado o fragmento funcional del
25 mismo tal y como se describe en cualquiera de las

reivindicaciones de la 1 a la 11, caracterizado porque la región de enlace al antígeno comprende una región L-CDR3 de las SEQ ID NOs: 7, 8, 9, 10, 11 ó 12.

33. El anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo tal y como se describe en la reivindicación 32, caracterizado porque dicha región de enlace al antígeno comprende una región L-CDR1 de las SEQ ID NOs: 13 ó 15.

34. El anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo tal y como se describe en reivindicación 33, caracterizado porque dicha región de enlace al antígeno comprende además una región L-CDR2 de las SEQ ID NOs: 14 ó 16.

35. El anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11, el cual comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada seleccionada del grupo consistente de las (i) SEQ ID NOs: 49 y 51; y (ii) una secuencia que tiene al menos 80 por ciento de identidad de secuencia en las regiones CDR con las regiones CDR de las SEQ ID NOs: 49 y 51.

36. El anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11, caracterizado porque comprende una secuencia de aminoácidos de cadena ligera seleccionada del grupo consistente de las (i) SEQ ID NOs: 53,

55, 57, 59, 61 y 63; y (ii) una secuencia tiene por lo menos 80 por ciento de identidad de secuencia en las regiones CDR con las regiones CDR de las SEQ ID NOs: 53, 55, 57, 59, 61 y 63.

37. Un anticuerpo que tiene una cadena pesada que
5 tiene una secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 49 y una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53.

38. Un anticuerpo que tiene una cadena pesada que
tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51 y una
10 cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 55.

39. Un anticuerpo que tiene una cadena pesada que
tiene una secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 51 y una
cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácido de la SEQ
15 ID NO: 57.

40. Un anticuerpo que tiene una cadena pesada que
tiene una secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 51 y una
cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácido de la SEQ
ID NO: 59.

20 41. Un anticuerpo que tiene una cadena pesada que
tiene una secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 51 y una
cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de la
SEQ ID NO: 61.

42. Un anticuerpo que tiene una cadena pesada que
25 tiene una secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 51 y una

cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 63.

43. El fragmento funcional aislado tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11, 5 caracterizado porque es un fragmento Fab o scFv del anticuerpo.

44. Una cadena pesada variable de un anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo que es codificado por (i) una secuencia de ácido nucleico que comprende las SEQ ID NOs: 18 10 ó 20, o (ii) una secuencia de ácido nucleico que hibrida bajo condiciones de alta severidad al hilo complementario de las SEQ ID NOs: 18 ó 20, caracterizado porque dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo es específico para un epítipo de MST1R.

15 45. Una cadena ligera variable de un anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo que es codificado por (i) una secuencia de ácido nucleico que comprende las secuencias seleccionado del grupo consistente de las SEQ ID NOs: 22, 24, 26, 28, 30 y 32, o (ii) una secuencia de ácido nucleico que 20 hibrida bajo condiciones de alta severidad al hilo complementario seleccionado del grupo consistente de las SEQ ID NOs: 22, 24, 26, 28, 30 y 32, caracterizado porque dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo es específico para un epítipo de MST1R.

25 46. Una secuencia de ácido nucleico aislada que codifica

una región de enlace al antígeno de un anticuerpo humano o fragmento funcional del mismo que es específico para un péptido parcial del MST1R, que tiene una secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 17.

5 47. Una secuencia de ácido nucleico que codifica una cadena pesada variable de un anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo, el cual comprende (i) una secuencia de las SEQ ID NOs: 18 ó 20 o (ii) una secuencia de ácido nucleico que hibrida bajo condiciones de alta severidad al hilo
10 complementario de las SEQ ID NOs: 18 ó 20, caracterizada porque dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo es específico para un péptido parcial de MST1R, que tiene una secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 17.

15 48. Una secuencia de ácido nucleico que codifica una cadena ligera variable de un anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo, que comprende (i) una secuencia selecciona del grupo consistente de las SEQ ID NOs: 22, 24, 26, 28, 30 y 32 o (ii) una secuencia de ácido nucleico que hibrida bajo condiciones de alta severidad al hilo
20 complementario y seleccionado del grupo consistente de las SEQ ID NOs: 22, 24, 26, 28, 30 y 32, caracterizada porque dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo es específico para un péptido parcial de MST1R, que tiene una secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 17.

25 49. Un vector que comprende una secuencia de ácido

nucleico tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 46 a la 48.

50. Una célula aislada que comprende el vector tal y como se describe en la reivindicación 49.

5 51. La célula aislada tal y como se describe en la reivindicación 50, caracterizada porque dicha célula es bacterial.

52. La célula aislada tal y como se describe en la reivindicación 50, caracterizada porque dicha célula es de
10 mamífero.

53. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11 o de la 25 a la 45, y un vehículo farmacéuticamente aceptable o excipiente del
15 mismo.

54. Un método para el tratamiento de una enfermedad o padecimiento asociado con la presencia no deseada de MST1R, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de la composición
20 farmacéutica tal y como se describe en la reivindicación 53.

55. El método tal y como se describe en la reivindicación 54, caracterizado porque dicha enfermedad o padecimiento es ocasionado por la fosforilación de MST1R.

56. El método tal y como se describe en la reivindicación
25 55, caracterizado porque dicha enfermedad o padecimiento es

un tumor maligno y/o neoplasma.

57. El método tal y como se describe en la reivindicación 56, caracterizado porque la enfermedad o padecimiento es: cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer del colon, cáncer de la vejiga, cáncer de la piel, cáncer pancreático, glioma, linfoma, cáncer de próstata, cáncer de la tiroides, cáncer del ovario, cáncer gástrico, cáncer del hígado, o cáncer del estómago.

58. Un método para enviar al objetivo células MST1R+ en un sujeto o una muestra de células, que comprende el paso de poner en contacto dichas células MST1R+ y un anticuerpo o fragmento funcional del mismo tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11 o de la 25 a la 45.

59. Un anticuerpo humano tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11 o de la 25 a la 45, caracterizado porque el anticuerpo humano es un anticuerpo humano sintético.

60. La región de enlace al antígeno aislado tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 17 o de la 22 a la 24, caracterizada porque dicha identidad de secuencia es de por lo menos 80%.

61. El anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 35 a la 42, caracterizado porque la identidad de secuencia es de por lo menos 80%.

107

62. Un método para producir un anticuerpo utilizando el vector tal y como se describe en la reivindicación 49.

63. Un método para producir un anticuerpo mediante el cultivo de la célula aislada tal y como se describe en cualquiera
5 de las reivindicaciones de la 50 a la 52.

RESUMEN

La presente invención proporciona regiones de enlace al antígeno recombinante y anticuerpos y fragmentos funcionales que contienen dichas regiones de enlace del antígeno que son

5 específicas para el MST1R, el cual juega un rol integral en diferentes enfermedades o padecimientos tales como el cáncer. Estos anticuerpos, por consiguiente, pueden ser utilizados para tratar estas y otras enfermedades y padecimientos. Los anticuerpos de la descripción también pueden ser utilizados en

10 el campo de los diagnósticos, así como para la investigación adicional del rol del MST1R en el progreso de enfermedades asociadas con tumores. La descripción también proporciona secuencias de ácido nucleico que codifican los anticuerpos anteriores, vectores que contienen los mismos, composiciones

15 farmacéuticas y equipos con instrucciones de uso.

FIG. 1

VH3 MOR07692, 7923, 7924, 7925, 7926	Marco 1										CDR 1																				
	MfeI										BspEI																				
	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	X	X	
	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	N	S	-
VH5 MOR07919	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	E	S	L	K	I	S	C	K	G	S	G	Y	S	F	X	X
	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	E	S	L	K	I	S	C	K	G	S	G	Y	S	F	T	N
	Marco 2										CDR 2																				
	BstXI										XhoI																				
VH3 MOR07692, 7923, 7924, 7925, 7926	X	X	X	X	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	X	X	X	-	-	X	X	X	X	X	X	X	X
	-	Y	S	M	S	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	Y	I	S	S	-	-	R	S	S	T	Y	Y
	X	X	X	X	W	V	R	Q	M	P	G	K	G	L	E	W	M	G	X	X	X	P	-	-	X	X	X	X	X	X	X
	Y	W	T	S	W	V	R	Q	M	P	G	K	G	L	E	W	M	G	F	I	Y	P	-	-	D	D	S	Y	T	R	R
VH3 MOR07692, 7923, 7924, 7925, 7926	Marco 3										CDR 3										Marco 4										
	BstBI										BstBI										StyI										
	X	X	X	X	X	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A
	A	D	S	V	R	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A
VH5 MOR07919	X	X	X	X	X	Q	V	T	I	S	A	D	K	S	I	S	T	A	Y	L	Q	W	S	S	L	K	A	S	D	T	A
	S	P	S	P	Q	Q	V	T	I	S	A	D	K	S	I	S	T	A	Y	L	Q	W	S	S	L	K	A	S	D	T	A
	Marco 3										CDR 3										Marco 4										
	BseHII										CDR 3										StyI										
VH3 MOR07692, 7923, 7924, 7925, 7926	V	Y	Y	C	A	R	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	V	Y	Y	C	A	R	G	Y	F	H	G	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	M	Y	Y	C	A	R	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	M	Y	Y	C	A	R	F	S	Y	R	H	Y	T	D	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VH5 MOR07919	Marco 4										CDR 4										StyI										
	BspI										BspI										StyI										
	V	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	V	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
VH3 MOR07692, 7923, 7924, 7925, 7926	Marco 4										CDR 4										StyI										
	BspI										BspI										StyI										
	V	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	V	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
VH5 MOR07919	Marco 4										CDR 4										StyI										
	BspI										BspI										StyI										
	V	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	V	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

109

FIG. 2A

[illegible]

	Marco 1												CDR 1							
	EcoRV				SexAI								BssSI							
VL13	D I	E L	T Q	P P	- S	V S	V A	P G	Q T	A R	I S	C X	X X	X X	X X	X X				
MOR07919	D I	E L	T Q	P P	- S	V S	V A	P G	Q T	A R	I S	C X	S C	D S	L G	S X				

	GDR 1		Marco 2						GDR 2		Marco 3																							
	KpnI		SexAI			AseI			SandI																									
VLk3	-	X	X	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	X	X	X	X	X	X	G	V	P	A							
MOR07692	-	-	D	Y	L	C	W	Y	Y	Q	Q	K	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	C	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A
MOR07923	-	-	D	Y	L	C	W	Y	Y	Q	Q	K	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	C	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A
MOR07924	-	-	D	Y	L	C	W	Y	Y	Q	Q	K	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	C	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A
MOR07925	-	-	D	Y	L	C	W	Y	Y	Q	Q	K	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	C	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A
MOR07926	-	-	D	Y	L	C	W	Y	Y	Q	Q	K	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	C	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A

	GDR 1	Marco 2										GDR 2										Bsu36I										Marco 3
		KpnI										XmaI					BbeI															
- - - - -	X X X X X	W Y Q Q K P G Q A P V X V I X X X X X X	I P E																													
- - - - -	K Y V H W Y Q Q K P G Q A P V L V I Y R D N K R R P S G	I P E																														

110

FIG. 2B

		Marco 3																GDR 3																			
		BamHI								BbsI																											
VLk3		R	F	S	G	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	T/V	Y	Y	C	X	X	X	X	X	
MOR07692		R	F	S	G	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	Y	Y	N	
MOR07923		R	F	S	G	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	F	Q	Q	Y	L	I
MOR07924		R	F	S	G	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	I	
MOR07925		R	F	S	G	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	L	Q	Q	Y	F	N
MOR07926		R	F	S	G	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	F	Q	A	L	I	

		Marco 3																				GDR 3												
		BamHI										BbsI																						
VL13		R	F	S	G	S	N	S	G	N	T	A	T	L	T	I	S	G	T	Q	A	E	D	E	A	D	Y	Y	C	X	X	X	X	X
MOR07919		R	F	S	G	S	N	S	G	N	T	A	T	L	T	I	S	G	T	Q	A	E	D	E	A	D	Y	Y	C	Q	S	Y	D	A

		Marco 4																GDR 3			
		MscI																BsiWI			
VLk3		X	X	-	-	X	X	F	G	Q	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T	
MOR07692		M	P	-	-	Y	T	F	G	Q	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T	
MOR07923		V	P	-	-	F	T	F	G	Q	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T	
MOR07924		N	P	-	-	F	T	F	G	Q	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T	
MOR07925		P	P	-	-	H	T	F	G	Q	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T	
MOR07926		M	P	-	-	F	T	F	G	Q	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T	

		Marco 4																GDR 3			
		HpaI																MscI			
VLl3		X	X	X	X	X	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q			
MOR07919		T	E	F	T	Y	V	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q		

|||

112

FIG. 3A

CAGGTGCAATTGGTGAAAGCGGGCGGCCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCCTGCGTCTG
AGCTGCGGGCCTCCGGATTACCTTTAATTCTTATTCTATGTCTTGGGTGGCCCAAGCC
CCTGGGAAGGCTCTCGAGTGGGTGAGCTATATCTCTCTCGTCTAGCACTACCTATTAT
GCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTACCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCCTGTAT
CTGCAATGAACAGCCTGCGTGGGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGGCGGGTGGTTAT
TTTCATGGTATGGATTATTGGGGCCAAAGGCACCCCTGGTGACGGTTAGCTCA

FIG. 3B

CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAAATT
AGCTGCCAAAGGTTCGGGATATTCCCTTTACTAATTATTGGATTCTTGGGTGCGCCAGATG
CCTGGGAAGGTCTCGAGTGGATGGGCTTTATCTATCCGGATGATAGCTATACCCGTTAT
TCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTAT
CTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGGCTTTTCT
TATCGTCATTATCTTGATATGGATGATCAATTGGGGCCAAAGGCACCCCTGGTGACGGTTAGC
TCA

FIG. 3C

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYMSWVRQAPGKGLEW
CDR1
VSYISRSSTYYADSVKGREFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
CDR2
YCARGYFHGMDYWGQGTLVTVSS
CDR3

FIG. 3D

QVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKGSGYSTNTYWISWVRQMPGKGLEW
CDR1
MGFIYPDDSYTRYSPSFQQVTISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMY
CDR2
YCARFSYRHYLDMDDDHWGQGTLVTVSS
CDR3

FIG. 4A

GATATCGTGCTGACCCAGAGCCCGGCGACCCCTGAGCCTGTCTCCGGCGGAACGTGCGACC
CTGAGCTGCAGAGCGAGCCAGTCTGTTTCTTTTGATTATCTGGTTGGTACCAGCAGAAA
CCAGGTCAAGCACCCGCTCTATTAAATTTATGGTGCTTCTAATCGTGCAACTGGGGTCCCG
GCGCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACGGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGGAA
CCTGAAGACTTTGCGACTTATTATTGCCAGCAGTATTATAAATATGCCTTATACCTTTGGC
CAGGTACGAAAGTTGAAATTAAACGTACG

117

FIG. 4B

GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAAGCGTTGCAACAGGTCAGACCGGGCGGTATC
TCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGGTTCTAAGTATGTTCAATTGGTACCAGCAGAAACCCGGG
CAGGCGCCAGTTCTTGTGATTATCGTGATAATAAGCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGC
TTTAGCGGATCCAAACAGCGGCAACACCGGACCCCTGACCATTAGCGGCACCTCAGGCGGAA
GACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTATGATGCTACTGAGTTTACTTATGTGTTTGGC
GGCGGCACGAAGTTAACCGTCTTGGCCAG

FIG. 4C

GATATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGGGCGACCCCTGAGCCTGTCTCCGGGGCGAACGTGCGACC
CTGAGCTGCAGAGCCAGCCAGTCTGTTCCTTTTGATTATCTGGGTGGTACCCAGCAGAAA
CCAGGTCAAGCACCGCGTCTATTAAATTTATGGTGCCTCTAATCGTGCACACTGGGGTCCCG
GGCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACGGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCCTGGAA
CCTGAAGACTTTGGGACCTATTATTGCTTTCAGTATCTTATGTTCCTTTTACCTTTGGC
CAGGTACGAAAGTTGAAATTAAACGTACG

FIG. 4D

GATATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGGCGACCCCTGAGCCTGTCTCCGGGCGAACGTGCGACC
CTGAGCTGCAGAGCGGAGCCAGTCTGTCTTTTGATTATCTGGGTGGTACCGAGCAGAAA
CCAGGTCAAGCACCGCGTCTATTAAATTATGSGTCTTCTAATCGTGCAACTGGGGTCCCG
GCGCGTTTtagcggctctggatccggcaccgattttaccctgaccattagcagccctggaa
cctgaagactttggcaccctattattggcagcagtataataattaccttttaccctttggc
cagsgtacgaaagttgaaatttaacgtacg

FIG. 4E

GATATCGTGTGACCCAGAGCCCGGCGACCCCTGAGCCCTGTCTCCGGGCGAACGTGCGACC
CTGAGCTGCAGAGCGAGCCAGTCTGTTCTTTTGTGATTTATCTGGGTTGGTACCAGCAGAAA
CCAGGTCAAGCACCGGCTCTATTAAATTATGGTGCTTCTAATCGTGCAACTGGGGTCCCG
GCGCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCAGGGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGGAA
CCTGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCTTCAGTATTTTAAATCCTCCTCATACCTTTGGC
CAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAACGTACG

FIG. 4F

GATATCGTGTGACCCAGAGCCCGGCGACCCCTGAGCCTGTCTCGGGCGAACGTGCGACC
CTGAGCTGCGAGCGAGCCAGTCTGTCTTTTGTATTACTGGTTGGTACCAAGCAGAAA
CCAGGTCAAGCACCGCGTCTATTAAATTTATGGTGCTTCTAATCGTGCAACTGGGGTCCCG
GCGGTTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACGGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGGAA
CCTGAAGACTTTGCGACCTATTATTGCTTTCAGGCTCTTATTATGCCCTTTTACCTTTGGC
CAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAACGTACG

121

FIG. 4G

DI VLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSF^{CDR1}FDYLGWYQQKPGQAPRLLIYGASN^{CDR2}RATG
VPARFSGSGGTDF^{CDR3}LTITSSLEPEDFATYYCQQYNNMPYTFGGQGTKVEIKRT

123

FIG. 4H

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGSKYVHWHYQQKPGQAPVLLVIYRDNKRPSGIP
CDR2
ERFSGNSGNTATLTISGTOAEDEADYQCQSYDATEFTYVFGGGTKLTVLGQ
CDR3

FIG. 4I

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSF^{CDR1}FDYLGWYQQKPGQAPRLLIYGASN^{CDR2}RATG
VPARFSGSGGTDF^{CDR3}LTITSSLEPEDFATYYCFQYLLIVPFTFGGQGTKVEIKRT

NS

FIG. 4J

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSF^{CDR1}FDYLGWYQQKPGQAPRLLIYGASNRRATG^{CDR2}
 VPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFATY^{CDR3}Y^{CDR1}QQYNINFTFGQGTKVEIKRT

FIG. 4K

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSF^{CDR1}YLGWYQQKPGQAPRLLIYGASNRATG
VPARFSGSGGTDF^{CDR2}YCLQYFNPPH^{CDR3}TFGGGTKVEIKRT

FIG. 4L

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSFEDYLGWYQKPGQAPRLLIYGASNRAIG
CDR1
VPARFSGSGSGTDFTLTISGLEPEDEATYYCFQALIMPFTFGQGTKEIKRT
CDR3

127

FIG. 5

1	Q	V	Q	L	V	S	G	A	E	V	K	P	G	E	S	L	K	I	S	C	K	G	S	G	K	S	E	T	N	Y	I	S	W	V	R	Q	M	P	G	K	G	L	E	W	M	G	F	I	Y	P	D	S	N	T	R	Y	S	P	S	F	Q	G	V	I	I	70	
1	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	L	V	O	P	G	G	S	I	R	I	S	C	A	S	G	E	T	E	N	S	Y	S	M	S	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	S	Y	I	S	S	R	S	S	T	D	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	I	I	70
71	S	A	D	K	S	I	S	T	A	V	L	Q	M	S	I	K	A	S	D	T	A	M	Y	X	C	A	R	F	S	Y	R	H	Y	L	D	M	D	D	H	M	G	O	G	T	I	V	T	V	S	S	121																
71	S	P	E	N	S	K	N	I	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	X	C	A	R	-	G	Y	-	F	H	G	M	-	D	Y	M	G	O	G	T	I	V	T	V	S	S	117																

FIG. 6

1	D	I	E	L	T	Q	-	P	P	S	V	S	V	A	R	G	Q	T	A	R	I	S	C	-	S	G	D	S	L	G	S	K	V	H	W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	V	I	V	I	R	D	N	K	R	P	S	G	I	P	E	R	F	S	G	S	N	S	G	N		
1	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	I	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	F	D	V	L	G	W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T
1	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	I	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	F	D	V	L	G	W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T
1	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	I	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	F	D	V	L	G	W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T
1	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	I	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	F	D	V	L	G	W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T
1	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	I	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	F	D	V	L	G	W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T
1	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	I	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	F	D	V	L	G	W	Y	Q	Q	K	P	G	O	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T
69	T	A	T	L	T	I	S	G	T	O	A	E	D	E	A	D	Y	Y	C	Q	S	Y	D	A	T	E	F	T	T	Y	V	E	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q																												
71	D	E	F	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	E	F	A	T	Y	C	Q	Q	Y	N	M	P	Y	T	-	-	E	G	Q	S	T	K	V	E	I	K	R	T																													
71	D	E	F	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	E	F	A	T	Y	C	Q	Q	Y	N	M	P	Y	T	-	-	E	G	Q	S	T	K	V	E	I	K	R	T																													
71	D	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	E	F	A	T	Y	C	Q	Q	Y	N	I	N	P	P	T	-	-	E	G	Q	S	T	K	V	E	I	K	R	T																												
71	D	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	E	F	A	T	Y	C	Q	Q	Y	N	I	N	P	P	T	-	-	E	G	Q	S	T	K	V	E	I	K	R	T																												
71	D	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	E	F	A	T	Y	C	Q	Q	Y	N	I	N	P	P	T	-	-	E	G	Q	S	T	K	V	E	I	K	R	T																												

FIG 7A

pMORPH²_Iq_FOR

1 TAATAGACTCACTAATAGGG AGACCAAGCTGGCTAGCGC CACCATGAACACCTGTGGT TCTTCTCTCTGTGTGGCA GTTCCAGATGGTCTCTGTC
M K H L W F F L L L V A A P R W V L S .

MfeI

101 . Q V Q L V Q S G A E V K K P G E S L K I S C K G S G Y S F T N Y W
CCAGGTGCAATTGGTTTCTGAGA GGGGCGGAGTGAAAAA CCGGCGAAGCTGAAAT TAGCTGCAAGGTTCGGAT ATTCTTTACTAATTATTGG
HCDR1

201 . I S W V R Q M P G K G L E W M G F I Y P D D S Y T R Y S P S F Q G Q
ATTCTTGGTGGCCAGAT GCCTGGGAAGGTCTCGAGT GGATGGCTTTTATCTATCCG GATGATAGCTATACCCGTTA TTCTCGAGCTTTCAGGGCC
HCDR2

301 . V T I S A D K S I S T A Y L Q W S S L K A S D T A M Y Y C A R F S .
AGGTGACCATTAGCGCGAT AAAAGCAITAGCACCGGTA TCTTCAATGGAGCAGCCTGA AAGCAGCGATACGGCCATG TATTATTGGCGCGTTTTC

HCDR3

401 . Y R H Y L D M D D H W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A
TTATCGTCATATCTTGATA TGGATGATCATTTGGGGCAA GGCACCTGTGTGACGGTTAG CTCAGCTTCCACCAAGGTC CATCGGTCTTCCCGCTGGCA

501 . P S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L .
CCCTCTCCAGAGCACCTC TGGGGCAGACGGCCCTGG GCTGCTGTGTCAAGACTAC TTCCCGAACCAGGTGACGGT GTGCTGGAACCTCAGCGCCC

601 . T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q .
TGACCAGCGCGTGCACACC TTCCCGGTGTCTTACAGTC CTCAGACTCTACTCCCTCA GCAGCTGTGTACCGTGCCC TCACGACGCTTGGGCACCCA

701 . T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C
GACCTACATCTGCACGTGA ATCAGAAGCCAGCAACACC AAGGTGGACAGAGATTGA GCCCAATCTTGTGACAAA CTCACACATGCCACCGTGC

801 . P A P E L L G G P S V F L P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V .
CCAGCACCTGAACCTCTGGG GGGACCGTCAGTCTTCTCT TCCCGCCAAACCCAAAGAC ACCCTCATGATCTCCCGAC CCCTGAGGTCACTGCGTGG

901 . V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y .
TGGTGGACGTGAGCCACGNA GACCTGTAGGTCAAGTTCAA CTGCTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGAGGAGCAGTA

1001 . N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P
CAACAGCAGTACCGGTGG TCAGCGTCTCTACCGTCTG CACCAGACTGGCTGAATGG CAAGGAGTACAAGTGCAGG TTCTCAACAAAGCCCTCCCA

1101 . A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V .
GCCCCATCGAANAACCAT CTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGA GGAGATGACCAAGAACCAAG

1201 . S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P .
TCAGCTGACCTGCTGTGTC AAGGGTTCTTATCCAGCGA CATCGCGGTGAGTGGGAGA GCATGGGCGCGCGGAGAAC AACTACAAGACCCACGCTCC

1301 . V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H
CGTGTGGACTCCGACGCT CTTTCTTCTCTACAGCAAG CTCACGTTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGTCTCCGTGATGCAT

1401 . E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
GAGGCTCTGCACAACCACTA CAGCGAGAAGGCTCTCCC TGTTCTCCGGTAAATAGGG CCGTTTAAACGGGTGGCAT CCCTGTGACCCCTCCCAAGT

1501 . GCCTCTCTGGCCCTGGAG TTGCCACTCAGTGCCACC AGCCTTGTCTCT

pMORPH²_Iq_REV

FIG. 7B

pmorph²_Ig_FOR

1 TAATACGACTCATTATAGG AGACCAAGCTGGCTAGCG CACCATGAACACCTGTGT TCTTCTCTCTGCTGGTGCA GCTCCAGATGGGTCTCTGTC

M K H L W F F L L L V A A P R W V L S .
201
Q V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F N S Y S

MfeI

CCAGGTGCAATTGGTGAAA GCGGCGCGGCTGTGTGCAA CCGGCGCGGAGCTGTGTCT GAGCTGCGCGCTCTCGGAT TTACCTTTAATTCTTATCT

HCDR1

M S W V R Q A P G K G L E W V S Y I S S R S S T Y Y A D S V K G R .
201 ATGTCTTGGGTGCGCCAAGC CCCTGGGAGGGTCTGAGT GGGTAGCTATATCTCTCT CGTTTAGCACTACCTATTAT TCGGATAGCGTGAAAGGCC

HCDR2

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R G Y .
301 GTTTACCATTTACGTGAT AATTCGAAAACACCTGTA TCTGCAATGACAGCTGC GTGCGGAGATAGCGCGTG TATTATTGCGCGGTGGTTA

HCDR3

P H G M D Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K
401 TTTTCATGGTATGGATTATT GGGGCCAAGCACCTGGTG ACGTTAGCTCAGCCTCCAC CARGGTCCATCGGTCTTCC CCCTGGCACCTCTCTCAAG

B1p1

S T S G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V .
501 AGCACTCTGGGGCACAGC GGCCCTGGGCTGCTGTCA AGGACTACTTCCCGAACCG GTGACGGTGTCTGTGGAACTC AGGCGCCCTGACCAAGCGGCG

H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S L G T Q T Y I C .
601 TGCACACCTTCCGGCTGTC CTACAGTCTCTCAGGACTCTA CTCCTCAGCAGCGGTGTGA CCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTG

N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P C P A P E
701 CAACGTGAATCACAAGCCCA GCACACCAAGGTGACAAAG AGAGTTAGCCCAAAATCTTG TGACAAAACCTACACATGCC CACCGTGCCCGACACCTGAA

L L G G P S V F L P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S .
801 CTCCTGGGGGACCGTCAGT CTTCCTCTTCCCGCCAAAC CCAAGGACCCCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTAC ATGGTGTGGTGGAGCTGA

H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y .
901 GCCACGAAACCTTGAGTTC AAGTTCAACTGTGTAGCTGGA CCGGTGTGAGGTGCTATATG CCAAGACAAAGCCGCGGAG GAGCAGTACAAACAGACGTA

R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E
1001 CCGGTGTGTCAGCTCCTCA CCGTCTGCACAGGACTGG CTGAATGCAAGGAGTACAA GTGCAAGTCTCCACAAAG CCCTCCCGACCCCATCGAG

K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E M T K N Q V S L T C .
1101 AAAACCATCTCCAAAGCCAA AGGGCAGCCCGAGAACCA AGGTGTACCTCTCCCGCA TCCCGGAGGAGATGACCAA GAACCAAGTCAAGCTGACCT

L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S .
1201 GCCTGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCGTGA GTGGAGAGCAATGGGAGC CCGAGAACAACTACAAGACC ACGCTCCCGTGTGGACTC

D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H
1301 CGACGGCTCCTTCTTCTCT ACAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGG GAGCGTCTTCTCATGTCTCG TGATGCAATGAGGCTCTGCAC

N H Y T Q K S L S L S P G K *
1401 AACCCTACAGCAGAGAG CCTCTCCCTGTCTCCGGTA AATGAGGCGCGTTTAAAGC GTTGGCATCCCTGTGACCCC TCCCAGTGGCTCTCTCTGGC

CCTGGAAGTTGCCACTCCAG TGCCACCAAGCCTTGTCTCT
1501

pmorph²_Ig_REV

B1

FIG. 9A

pMORPH[®]2_Ig_FOR

1 TAATACGACTCACTATAGGG AGACCAAGCTGGCTAGGCG CACCATGGTGTGCAGACCC AGGTCTTCATTTCTCTGTTG CTCTGGATCTCTGGTGCCTA
M V L Q T Q V F I S L L L W I S G A Y .
EcoRV

101 . G D I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S F D
CGGGATATCGTGCTGACCC AGAGCCCGGCGACCTGAGC CTGTCTCCGGCGAAGCTGC GACCTGAGCTGCAGACGA GCCAGTCTGTTTCTTTTGAT
LCDR1
201 Y L G W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S N R A T G V P A R F S G S
TATCTGGTTGGTACCAGCA GAAACCAGGTCAAGCACCGC GTCTATTATTATTATGTTGCT TCTAATCGTGCACACTGGGT CCGGGCGGGTTTATAGCGGCT
LCDR2
301 . G S G T D F T L T I S S L E P E D F A T Y Y C Q Q Y Y N M P Y T F .
CTGGATCCGGCAGGATTTT ACCCTGACCATTAGAGCCT GGAACCTGAAGACTTTGCCA CTTATTATGCCAGAGTAT TATAATATGCCCTTATACCTT
LCDR3
BsiWI

401 . G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S
TGGCCAGGGTACGAAAGTTG AAATTAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCTATCTT CCGGCCATCTGATGACAGT TGAATCTGGAACCTGCTCT
V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E .
501 GTTGTGTCCTGCTGAATAA CTTCTATCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAGAGTGGAT AAGGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCCAGGAGAGTGTACACAG
Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H .
601 AGCAGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTCAGCAGCAC CCTGACGCTGAGCAAGCAG ACTACGAGAAACACAAAGTC TAGCCCTCGGAAGTCACCCA
Q G L S S P V T K S F N R G E C *
701 TCAGGCTGAGCTGCGCG TCACAAAGAGTTCAACAGG GGAGAGTGTAGGGGCCCGT TTAAACGGGTGGCATCCCTG TGACCCCTCCCCAGTGCCTC
801 TCCTGGCCCTGGAAGTTGCC ACTCCAGTGCCACCAGCCT TGTCTT

pMORPH[®]2_Ig_REV

FIG. 9B

pMORPH[®]2_Ig_FOR

1 TAATACGACTCACTATAGG AGACCAAGCTGGTAGCG CACCATGGTGTGCAGACC AGGTCTTCATTCTCTGTTG CTCTGATCTCTGGTGCCTA
M V L Q T Q V F I S L L L W I S G A Y
EcoRV

101 CGGGGATATCGTGTGACCC AGAGCCGGGACCTGAGC CTGTCTCCGGGCAACGTGC GACCTGAGCTGCAGAGCGA GCCAGTCTGTTTCTTTTGAT
LCDR1
G D I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S F D
CGGGGATATCGTGTGACCC AGAGCCGGGACCTGAGC CTGTCTCCGGGCAACGTGC GACCTGAGCTGCAGAGCGA GCCAGTCTGTTTCTTTTGAT
LCDR2
201 Y L G W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S N R A T G V P A R F S G S
TATCTGGGTTGGTACCAGCA GAAACCAGGTCAAGCACCGC GTCTATTAAATTTATGGTGCT TCTAATCGTCAACTGGGGT CCCGGCGGTTTTAGCGGCT
LCDR3
301 G S G T D F T L T I S S L E P E D F A T Y Y C F Q Y L I V P F T F
CTGGATCCGGCACGGATTTT ACCCTGACCATTAGCAGCCT GGAACCTGAAGACTTTGGCA CCTATTATTGCTTTTCAGTAT CTTATTGTTCTTTTACCTT
BsiWI

401 G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S
TGGCCAGGTACGAAAGTTG AAATTAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTTCATCTT CCGGCCATCTGATGAGCAGT TGAATCTGGAAGTGCCTCT
V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E
GTTGTGTGCTGCTGAATAA CTTCTATCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGAAGGTGGAT AACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCAGGAGAGTGTACAG
Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H
AGCAGGACAGCAAGACAGC ACCTACAGCCTCAGCAGCAC CCTGACGCTGAGCAAGCAG ACTACGAGAAACACAAAGTC TACGCTGCGAAGTCACCCA
Q G L S S P V T K S F N R G E C *
701 TCAGGGCCTGAGCTGCCCCG TCACAAAGAGTTCAACAGG GGAGAGTGTTAGGGGCCCT TTAACGGGTGGCATCCCTG TGACCCCTCCCCAGTGCCTC
pMORPH[®]2_Ig_REV

801 TCCTGGCCCTGGAAGTTGCC ACTCCAGTGCCACCAGCCT TGTCCT

FIG. 9C

pmorph2 Ig_HCR

1 TAATACGACTCAGCTATAGGG AGACCAAGCTGGCTAGCGC CACCATGGTGTTCAGACCC AGGTCTTCATTCTCTGTG CTCGGATCTCTGGTGCCTA
M V L Q T Q V F I S L L L W I S G A Y .

101 CGGGATATACCTGCTGATCCC AGAGCCGGCGACCTGAGC CTGTCTCCGGCGGAACGTGC GACCTGAGCTGCAGACGA GCCAGTCTGTTTCTTTTGAT
G D H W L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S F D LCDR1

201 TATCTGGCTTGCTACGCA GAACCAAGTCAAGCACCGC GTCTATTAAATTTATGGTGCT TCTAATCGTGCACCTGGGT CCCGGCGGCTTTTAGCGGCT
Y L G W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S N R A T G V P A R F S G S . LCDR2

301 CTGGATCCGGCAGCGATTTT ACCCTGACCATTAGCAGCCT GGAACCTGAAGACTTTGCCA CCTATTATTGCCAGCAGTAT AATATTATCCTTTTACCTT
G S G T D F T L T I S S L E P E D F A T Y Y C Q Q Y N I N P F T F . LCDR3

401 TGGCAGAGCTACCAAGTTG AAATTAACGTACGTGGCT GCACCATCTGTCTTTCATCTT CCCGCCATCTGATGACAGT TGAATCTGGAAGTGCCTCT
G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S .

501 GTTGTCTGCTCTGATATAA CTTCTATCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGAAGGTGGAT AACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCAGGAGAGTGTACAG
V V L L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E .

601 AGCAGGACAGCTAGGTCAGC ACCTACAGCCTCAGCAGCAC CCTGACGCTGAGCAAGCAG ACTAGGAGAAACACAAAGTC TAGCCCTGCGAAGTCACCCA
Q D S X D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H .

701 TCAGGCTTGAAGCTCCCG TCACAAAGAGCTTCAACAGG GGAGAGTGTTAGGGGCCCGT TTAAACGGGTGGCATCCCTG TGACCCCTCCCCAGTGCCTC
Q G L S S P V T K S F N R G E C *

801 TCCTGGCTCTGAGATTTGCC ACTCCAGTCCCCACCAGCCT TGTCTCT

pmorph2 Ig_REV

135

FIG. 9D

```
pmorph2_Ig_FOR
-----
1  TAATACGACTCACTATAGGG AGACCCAGCTGGTAGCGC CACCATGGTGTGCAGACCC AGGTCCTTCATTCTCTCTTG CTCTGGATCTCTGGTGCCTA
      M V L Q T Q V F I S L L L W I S G A Y .

EcoRV
-----
101 CGGGGATATCGTGTGACCC AGAGCCCGGCGACCTGAGC CTGTCTCCGGGCGAACGTGC GACCTGAGCTGCAGAGCGA GCCAGTCCTTCTTTTGAT
      . G D I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S F D
      LCDR1
      CGGGGATATCGTGTGACCC AGAGCCCGGCGACCTGAGC CTGTCTCCGGGCGAACGTGC GACCTGAGCTGCAGAGCGA GCCAGTCCTTCTTTTGAT

201 Y L G W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S N R A T G V P A R F S G S .
      TATCTGGGTGGTACCAGCA GAAACCAAGTCAAGCACCGC GTCTATTAAATTTATGGTGCT TCTAATCGTCAACTGGGGT CCGGGCGGTTTTAGCGGCT
      LCDR2
      Y L G W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S N R A T G V P A R F S G S .

301 . G S G T D F T L T I S S L E P E D F A T Y Y C L Q Y F N P P H T F .
      CTGGATCCGGCACGGATTTT ACCCTGACCATTAGCAGCCT GGAACCTGAAGACTTTGCGA CCTATTATTGCTTTCAGTAT TTTAATCCTCCTCATACCTT
      LCDR3
      . G S G T D F T L T I S S L E P E D F A T Y Y C L Q Y F N P P H T F .

BsiWI
-----
401 . G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S
      TGGCCAGGTACGAAAGTTG AAATTAAAGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTT CCGGCCATCTGATGAGCAGT TGAATCTGGAACTGCCTCT

501 V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E .
      GTTGTGTGCTGCTGAATAA CTTCTATCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGAAGGTGGAT AACGCCCTCCAATCGGTAAC CTCCAGGAGAGTGTACACAG

601 . Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H .
      AGCAGGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTCAGCAGCAC CCTGACGCTGAGCAAGCAG ACTACGAGAAACACAAAGTC TACGCCTGGGAAGTCACCCA

701 . Q G L S S P V T K S F N R G E C *
      TCAGGGCCTGAGCTCGCCCG TCACAAAGAGCTTCAACAGG GGAGAGTGTAGGGGCCCGT TTAACGGGTGGCATCCCTG TGACCCCTCCCCAGTGCCTC

801 TCCTGGCCCTGGAAGTTGCC ACTCCAGTGGCCACAGCCT TGTCTT
      -----
      pmorph2_Ig_REV
```

FIG. 9E

pmORPH²_Ig_FOR

1 TAATACGACTCACTATAGGG AGACCCAAGCTGGCTAGCGC CACCATGGTGTTCAGACCC AGTCTTCATTTCTCTGTTG CTCTGGAICTCTGGTGCTA
M V L Q T Q V F I S L L L W I S G A Y .

EcoRV

101 . G D I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S F D
CGGGATATCGTGTGACCC AGAGCCCGGGGACCCCTGAGC CTGTCTCCGGGGGAACGTGC GACCTGAGCTGCAGAGCGA GCCAGTCTGTTTCTTTTGAT
LCDR1

201 Y L G W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S N R A T G V P A R F S G S .
TATCTGGTGTGTACCA GAAACCAAGTCAAGCACCGC GTCTATTAAATTTATGGTGCT TCTAATCGTGCAACTGGGGT CCCGGCGGCTTTTAGCGGT
LCDR2

301 . G S G T D F T L T I S S L E P E D F A T Y Y C F Q A L I M P F T F .
CTGGATCCGGCACGGATTT ACCCTGACCATTAGCAGCCT GGAACCTGAAGACTTTGCGA CCTATTATTGCTTTCAGGCT CTATTATGCCTTTACCTT
LCDR3

BsiWI

401 . G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S
TGGCCAGGTACGAAAGTTG AAATTAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGT TGAATCTGGAACGCTCT
V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E .
501 GTTGTGTGCTGCTGAATAA CTTCTATCCAGAGAGAGGCCA AAGTACAGTGAAGGTGGAT AACGCCCTCCAATCGGTAA CTCCCAGGAGAGTGTACAG
Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H .
601 AGCAGGACAGCAAGGACGC ACCTACAGCCTCAGCAGCAC CCTGACGCTGAGCAAGCAG ACTACGAGAAACACAAGTC TAGCCTGCGAAGTCACCCA
Q G L S S P V T K S F N R G E C *
701 TCAGGGCCTGAGCTGCCCCG TCACAAGAGCTTCAACAGG GGAGAGTGTTAGGGGCCCCGT TTAAACGGGTGGCATCCCTG TGACCCCTCCCCAGTGCCTC
801 TCCTGGCCCTGGAAGTTGCC ACTCCAGTGCACCACAGCCT TGTCTT

pmORPH²_Ig_REV

137

FIG. 10

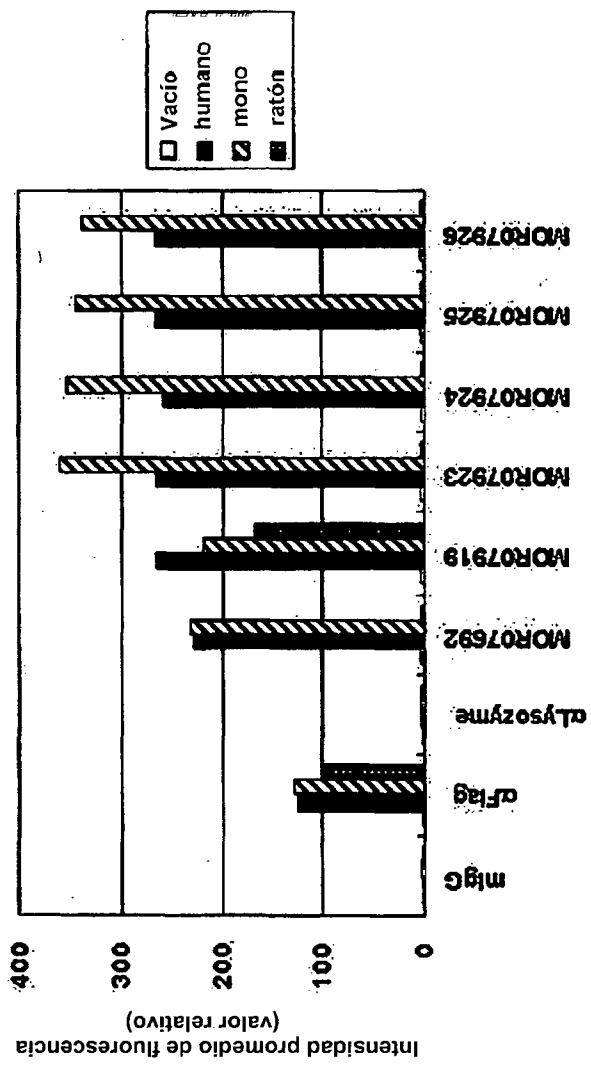


FIG. 11

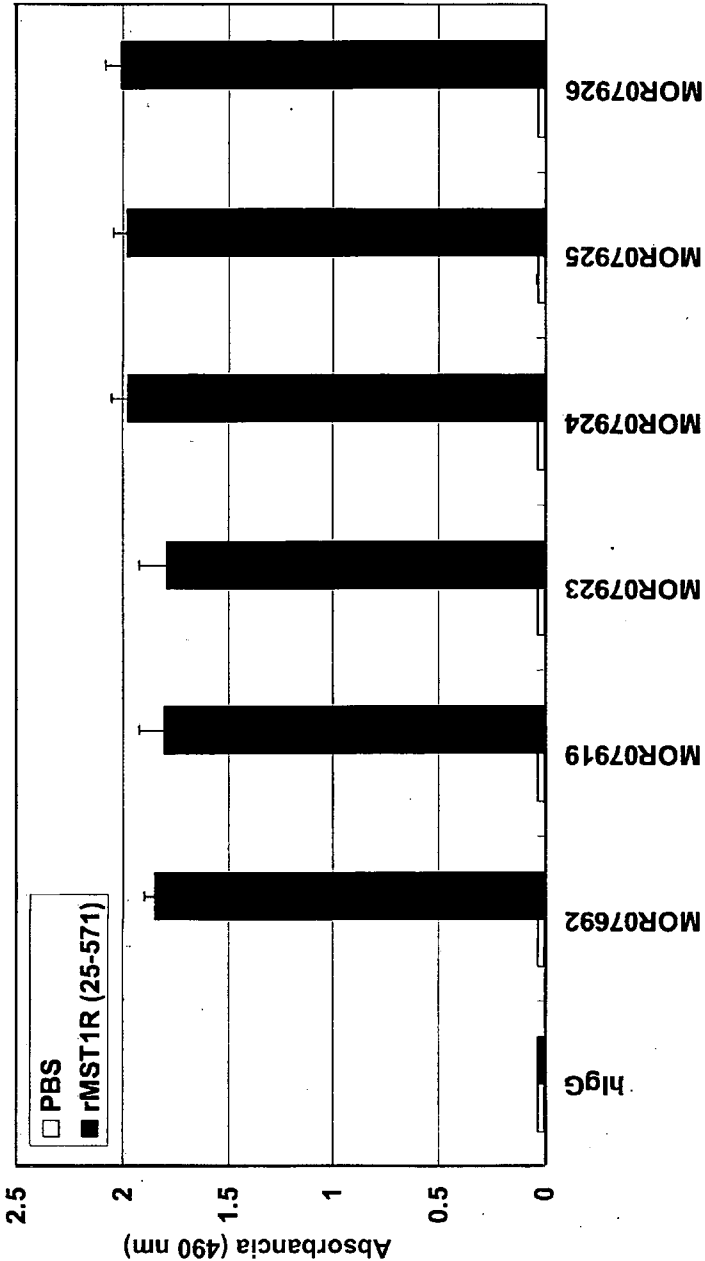


FIG. 12

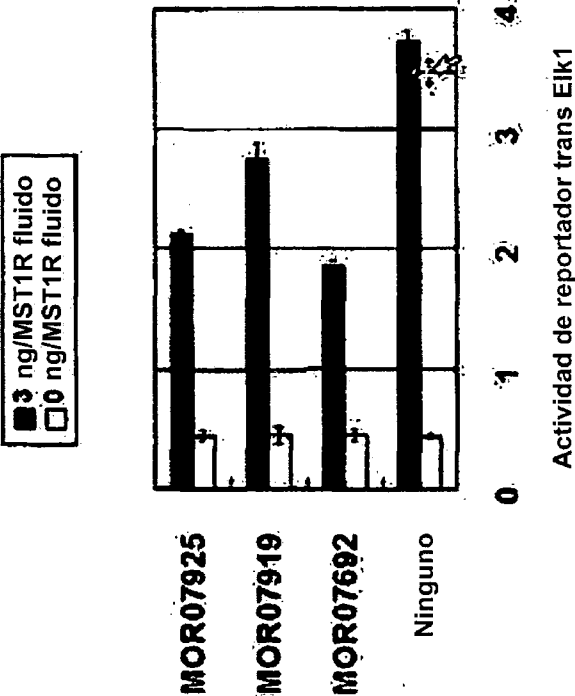


FIG. 13

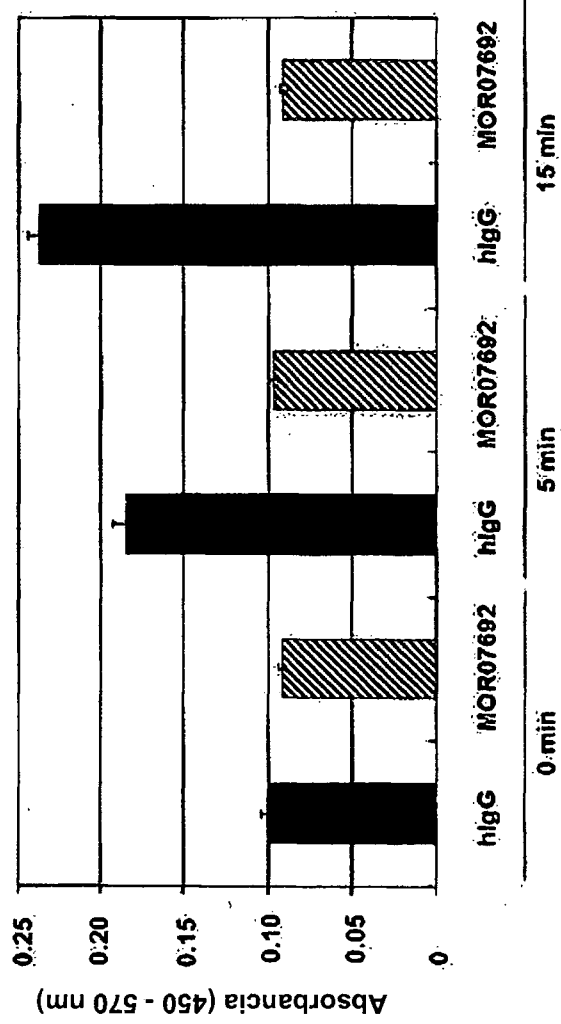


FIG. 14

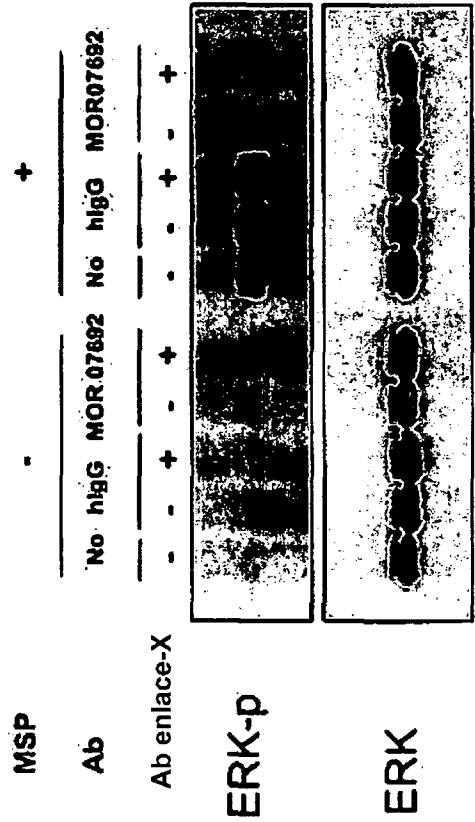
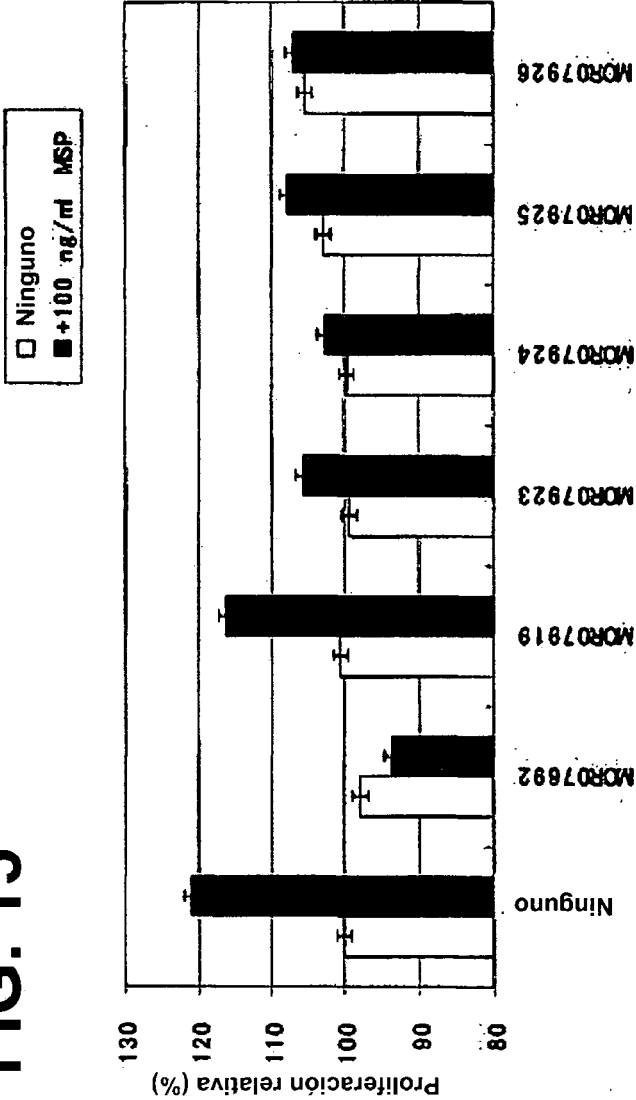


FIG. 15



144

FIG. 16

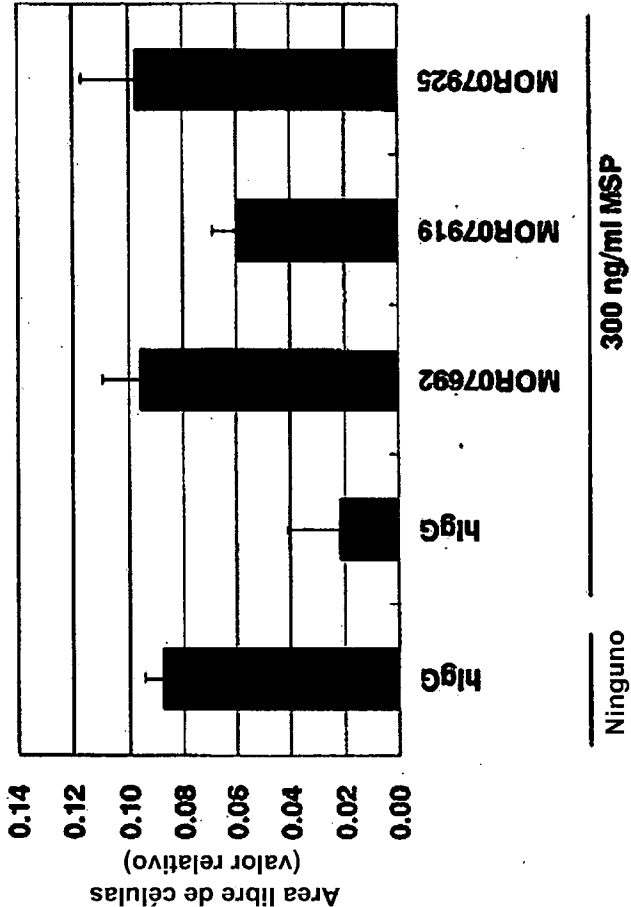


FIG. 17



LISTA DE SECUENCIAS

5 <110> DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
<120> ANTICUERPOS ANTI-MST1R Y USOS DE LOS MISMOS
<130> DSPCT-FP1004
<150> US 61/151,411
<151> 2009-02-10
<160> 83
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
10 <400> 1
Gly Tyr Phe His Gly Met Asp Tyr
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
15 <400> 2
Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
20 <400> 3
Ser Tyr Ser Met Ser
1 5

<210> 4
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens
25 <400> 4
Phe Ser Tyr Arg His Tyr Leu Asp Met Asp Asp His
1 5 10

147

2 / 102

<210> 5
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5

Phe Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

5

Gly

<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

10

Asn Tyr Trp Ile Ser
1 5

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

Gln Gln Tyr Tyr Asn Met Pro Tyr Thr
1 5

15

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

Gln Ser Tyr Asp Ala Thr Glu Phe Thr Tyr Val
1 5 10

20

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

<400> 9

Phe Gln Tyr Leu Ile Val Pro Phe Thr
1 5

25

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

3 / 102

<400> 10
Gln Gln Tyr Asn Ile Asn Pro Phe Thr
1 5

5
<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 11
Leu Gln Tyr Phe Asn Pro Pro His Thr
1 5

10
<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 12
Phe Gln Ala Leu Ile Met Pro Phe Thr
1 5

15
<210> 13
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 13
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly
1 5 10

20
<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 14
Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 15
Ser Gly Asp Ser Leu Gly Ser Lys Tyr Val His
1 5 10

25
<210> 16

149

4 / 102

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

<400> 16

Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

5

<210> 17
<211> 547
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17

Glu Asp Trp Gln Cys Pro Arg Thr Pro Tyr Ala Ala Ser Arg Asp Phe
1 5 10 15

Asp Val Lys Tyr Val Val Pro Ser Phe Ser Ala Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

10

Ala Met Val Thr Tyr Glu Gly Asp Arg Asn Glu Ser Ala Val Phe Val
35 40 45

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

Gln Ser Leu Ala Thr Gly Pro Ala Gly Asp Pro Gly Cys Gln Thr Cys
65 70 75 80

15

Ala Ala Cys Gly Pro Gly Pro His Gly Pro Pro Gly Asp Thr Asp Thr
85 90 95

Lys Val Leu Val Leu Asp Pro Ala Leu Pro Ala Leu Val Ser Cys Gly
100 105 110

Ser Ser Leu Gln Gly Arg Cys Phe Leu His Asp Leu Glu Pro Gln Gly
115 120 125

20

Thr Ala Val His Leu Ala Ala Pro Ala Cys Leu Phe Ser Ala His His
130 135 140

Asn Arg Pro Asp Asp Cys Pro Asp Cys Val Ala Ser Pro Leu Gly Thr
145 150 155 160

Arg Val Thr Val Val Glu Gln Gly Gln Ala Ser Tyr Phe Tyr Val Ala
165 170 175

25

Ser Ser Leu Asp Ala Ala Val Ala Gly Ser Phe Ser Pro Arg Ser Val
180 185 190

5 / 102

Ser Ile Arg Arg Leu Lys Ala Asp Ala Ser Gly Phe Ala Pro Gly Phe
 195 200 205
 Val Ala Leu Ser Val Leu Pro Lys His Leu Val Ser Tyr Ser Ile Glu
 210 215 220
 Tyr Val His Ser Phe His Thr Gly Ala Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val
 225 230 235
 Gln Pro Ala Ser Val Thr Asp Asp Pro Ser Ala Leu His Thr Arg Leu
 245 250 255
 Ala Arg Leu Ser Ala Thr Glu Pro Glu Leu Gly Asp Tyr Arg Glu Leu
 260 265 270
 Val Leu Asp Cys Arg Phe Ala Pro Lys Arg Arg Arg Arg Gly Ala Pro
 275 280 285
 Glu Gly Gly Gln Pro Tyr Pro Val Leu Gln Val Ala His Ser Ala Pro
 290 295 300
 Val Gly Ala Gln Leu Ala Thr Glu Leu Ser Ile Ala Glu Gly Gln Glu
 305 310 315 320
 Val Leu Phe Gly Val Phe Val Thr Gly Lys Asp Gly Gly Pro Gly Val
 325 330 335
 Gly Pro Asn Ser Val Val Cys Ala Phe Pro Ile Asp Leu Leu Asp Thr
 340 345 350
 Leu Ile Asp Glu Gly Val Glu Arg Cys Cys Glu Ser Pro Val His Pro
 355 360 365
 Gly Leu Arg Arg Gly Leu Asp Phe Phe Gln Ser Pro Ser Phe Cys Pro
 370 375 380
 Asn Pro Pro Gly Leu Glu Ala Leu Ser Pro Asn Thr Ser Cys Arg His
 385 390 395 400
 Phe Pro Leu Leu Val Ser Ser Ser Phe Ser Arg Val Asp Leu Phe Asn
 405 410 415
 Gly Leu Leu Gly Pro Val Gln Val Thr Ala Leu Tyr Val Thr Arg Leu
 420 425 430
 Asp Asn Val Thr Val Ala His Met Gly Thr Met Asp Gly Arg Ile Leu

151

	435	440	445	
	Gln Val Glu Leu Val Arg Ser Leu Asn Tyr Leu Leu Tyr Val Ser Asn			
	450	455	460	
5	Phe Ser Leu Gly Asp Ser Gly Gln Pro Val Gln Arg Asp Val Ser Arg			
	465	470	475	480
	Leu Gly Asp His Leu Leu Phe Ala Ser Gly Asp Gln Val Phe Gln Val			
		485	490	495
	Pro Ile Arg Gly Pro Gly Cys Arg His Phe Leu Thr Cys Gly Arg Cys			
		500	505	510
	Leu Arg Ala Trp His Phe Met Gly Cys Gly Trp Cys Gly Asn Met Cys			
		515	520	525
10	Gly Gln Gln Lys Glu Cys Pro Gly Ser Trp Gln Gln Asp His Cys Pro			
		530	535	540
	Pro Lys Leu			
	545			
	<210> 18			
	<211> 351			
	<212> ADN			
	<213> Homo sapiens			
15	<220>			
	<221> CDS			
	<222> (1)..(351)			
	<400> 18			
	cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc			48
	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
	1 5 10 15			
	agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt aat tct tat			96
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr			
	20 25 30			
20	tct atg tct tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg			144
	Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35 40 45			
	agc tat atc tct tct cgt tct agc act acc tat tat gcg gat agc gtg			192
	Ser Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
	50 55 60			
	aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat			240
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
	65 70 75 80			
25	ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc			288

	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
					85					90					95		
	gcg	cgt	ggt	tat	ttt	cat	ggt	atg	gat	tat	tgg	ggc	caa	ggc	acc	ctg	336
	Ala	Arg	Gly	Tyr	Phe	His	Gly	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	
				100					105					110			
5	gtg	acg	ggt	agc	tca												351
	Val	Thr	Val	Ser	Ser												
				115													
	<210>	19															
	<211>	117															
	<212>	PRT															
	<213>	Homo sapiens															
	<400>	19															
10	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
	1				5					10					15		
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Ser	Tyr	
				20					25					30			
	Ser	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35					40					45				
	Ser	Tyr	Ile	Ser	Ser	Arg	Ser	Ser	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
		50					55					60					
15	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
	65					70					75				80		
	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
					85					90					95		
	Ala	Arg	Gly	Tyr	Phe	His	Gly	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	
				100					105					110			
	Val	Thr	Val	Ser	Ser												
				115													
20	<210>	20															
	<211>	363															
	<212>	ADN															
	<213>	Homo sapiens															
	<220>																
	<221>	CDS															
	<222>	(1)..(363)															
	<400>	20															
25	cag	gtg	caa	ttg	gtt	cag	agc	ggc	gcg	gaa	gtg	aaa	aaa	ccg	ggc	gaa	48

153

		Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	
		1				5					10					15		
		agc	ctg	aaa	att	agc	tgc	aaa	ggt	tcc	gga	tat	tcc	ttt	act	aat	tat	96
		Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Asn	Tyr	
					20					25					30			
5		tgg	att	tct	tgg	gtg	cgc	cag	atg	cct	ggg	aag	ggt	ctc	gag	tgg	atg	144
		Trp	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
				35				40					45					
		ggc	ttt	atc	tat	ccg	gat	gat	agc	tat	acc	cgt	tat	tct	ccg	agc	ttt	192
		Gly	Phe	Ile	Tyr	Pro	Asp	Asp	Ser	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ser	Pro	Ser	Phe	
			50					55					60					
		cag	ggc	cag	gtg	acc	att	agc	gcg	gat	aaa	agc	att	agc	acc	gcg	tat	240
		Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	
		65				70						75				80		
		ctt	caa	tgg	agc	agc	ctg	aaa	gcg	agc	gat	acg	gcc	atg	tat	tat	tgc	288
		Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	
10						85					90				95			
		gcg	cgt	ttt	tct	tat	cgt	cat	tat	ctt	gat	atg	gat	gat	cat	tgg	ggc	336
		Ala	Arg	Phe	Ser	Tyr	Arg	His	Tyr	Leu	Asp	Met	Asp	Asp	His	Trp	Gly	
					100					105					110			
		caa	ggc	acc	ctg	gtg	acg	gtt	agc	tca								363
		Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
				115					120									
15		<210>	21															
		<211>	121															
		<212>	PRT															
		<213>	Homo sapiens															
		<400>	21															
		Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	
		1				5					10					15		
		Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Asn	Tyr	
					20					25					30			
20		Trp	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
				35					40					45				
		Gly	Phe	Ile	Tyr	Pro	Asp	Asp	Ser	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ser	Pro	Ser	Phe	
			50					55					60					
		Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	
		65				70					75					80		
		Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	
25						85					90					95		

154

	Ala Arg Phe Ser Tyr Arg His Tyr Leu Asp Met Asp Asp His Trp Gly	
	100 105 110	
	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
	115 120	
5	<210> 22 <211> 330 <212> ADN <213> Homo sapiens	
	<220> <221> CDS <222> (1)..(330)	
	<400> 22	
	gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc 48	
	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
	1 5 10 15	
10	gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat 96	
	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp	
	20 25 30	
	tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta 144	
	Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
	35 40 45	
	att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc 192	
	Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser	
	50 55 60	
15	ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa 240	
	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu	
	65 70 75 80	
	cct gaa gac ttt gcg act tat tat tgc cag cag tat tat aat atg cct 288	
	Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Met Pro	
	85 90 95	
	tat acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg 330	
	Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr	
	100 105 110	
20	<210> 23 <211> 110 <212> PRT <213> Homo sapiens	
	<400> 23	
	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
	1 5 10 15	
	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp	
	20 25 30	
25		

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

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(330)

<210>	25
<211>	110
<212>	PRT

156

<213> Homo sapiens
<400> 25
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Ser Lys Tyr Val
20 25 30
5 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80
10 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ala Thr Glu Phe Thr
85 90 95
Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110
<210> 26
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens
15 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(330)
<400> 26
gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat 96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp
20 25 30
20 tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta 144
Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc 192
Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa 240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80
25

157

	cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ttt cag tat ctt att gtt cct	288
	Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Tyr Leu Ile Val Pro	
	859095	
	ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg	330
	Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr	
	100105110	
5	<210> 27	
	<211> 110	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 27	
	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
	151015	
	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp	
	202530	
10	Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
	354045	
	Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser	
	505560	
	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu	
	65707580	
15	Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Tyr Leu Ile Val Pro	
	859095	
	Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr	
	100105110	
	<210> 28	
	<211> 330	
	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
20	<220>	
	<221> CDS	
	<222> (1)..(330)	
	<400> 28	
	gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc	48
	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
	151015	
	gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat	96
	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp	
	202530	

	tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta	144
	Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
	35 40 45	
	att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc	192
	Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser	
	50 55 60	
5	ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa	240
	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu	
	65 70 75 80	
	cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc cag cag tat aat att aat cct	288
	Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Asn Pro	
	85 90 95	
	ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg	330
	Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr	
	100 105 110	
10	<210> 29	
	<211> 110	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 29	
	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
	1 5 10 15	
	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp	
	20 25 30	
15	Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
	35 40 45	
	Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser	
	50 55 60	
	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu	
	65 70 75 80	
20	Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Asn Pro	
	85 90 95	
	Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr	
	100 105 110	
	<210> 30	
	<211> 330	
	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
25	<220>	

160

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

<210> 32
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(330)

<400> 32
gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat 96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp
20 25 30
10 tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta 144
Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc 192
Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa 240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80
15 cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ttt cag gct ctt att atg cct 288
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala Leu Ile Met Pro
85 90 95
ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg 330
Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

20
<210> 33
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 33
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp
20 25 30
25 Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

	Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser	
	50 55 60	
	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu	
	65 70 75 80	
	Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala Leu Ile Met Pro	
	85 90 95	
5	Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr	
	100 105 110	
	<210> 34	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador delantero PCR	
10	<400> 34	
	ttggcccagt ccagacctcg agtc	24
	<210> 35	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador inverso PCR	
	<400> 35	
	actctgtgga gtgagggacc taatg	25
15	<210> 36	
	<211> 4200	
	<212> ADN	
	<213> Macaca fascicularis	
	<220>	
	<221> CDS	
	<222> (1)..(4200)	
	<400> 36	
20	atg gag ctc ctc cct ccg ctg cct cag tcc ttc tta ctg ctg ctg ctg	48
	Met Glu Leu Leu Pro Pro Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Leu Leu	
	1 5 10 15	
	ttg cct gcc aag ccc gcg gcg gcc aag gaa tgg cag tgc ccg cgc acc	96
	Leu Pro Ala Lys Pro Ala Ala Ala Lys Glu Trp Gln Cys Pro Arg Thr	
	20 25 30	
	ccc tac gcg gcc tct cga gac ttt aac gtg aag tac atg gtg ccc agc	144
	Pro Tyr Ala Ala Ser Arg Asp Phe Asn Val Lys Tyr Met Val Pro Ser	
	35 40 45	

17 / 102

5	ttc tcc gcc gga ggc ctg gtg cag acc atg gtg acc tac cag ggc gac	192
	Phe Ser Ala Gly Gly Leu Val Gln Thr Met Val Thr Tyr Gln Gly Asp	
	50 55 60	
	aaa aat gag agt gct gtg ttt gta gcc ata cgc aat cgc ctg cac gtg	240
	Lys Asn Glu Ser Ala Val Phe Val Ala Ile Arg Asn Arg Leu His Val	
10	65 70 75 80	
	ctt ggg cct gac ctg aag tct gtc cag agc ctg gcc acg ggc cct gct	288
	Leu Gly Pro Asp Leu Lys Ser Val Gln Ser Leu Ala Thr Gly Pro Ala	
	85 90 95	
	ggg gac cct ggc tgc cag acg tgt gca gcc tgt ggc cca ggc ccc cac	336
15	Gly Asp Pro Gly Cys Gln Thr Cys Ala Ala Cys Gly Pro Gly Pro His	
	100 105 110	
	ggc cct tcc ggt gac aca gac aca aag gtg ctg gtg ctg gag ccc gcg	384
	Gly Pro Ser Gly Asp Thr Asp Thr Lys Val Leu Val Leu Glu Pro Ala	
	115 120 125	
20	ctg cct gcc ctg gtc agt tgt ggc tcc agc ctg cag ggc cgc tgc ttc	432
	Leu Pro Ala Leu Val Ser Cys Gly Ser Ser Leu Gln Gly Arg Cys Phe	
	130 135 140	
	ctg cat gac cta gat ccc caa ggg aca gcc gtg cat ctg gca gcg cca	480
	Leu His Asp Leu Asp Pro Gln Gly Thr Ala Val His Leu Ala Ala Pro	
25	145 150 155 160	
	gcc tgc ctc ttc tca gcc cac cat aac cgg ccc gat gac tgc ccc gac	528
	Ala Cys Leu Phe tca Ala His His Asn Arg Pro Asp Asp Cys Pro Asp	
	165 170 175	
	tgt gtg gcc agc cca ttg ggc acc cgt gtg act gtg gtt gag caa ggc	576
30	Cys Val Ala Ser Pro Leu Gly Thr Arg Val Thr Val Val Glu Gln Gly	
	180 185 190	
	cag gcc tcc tat ttc tac gtg gca tcc tca ctg gac gca gcc gtg gct	624
	Gln Ala Ser Tyr Phe Tyr Val Ala Ser Ser Leu Asp Ala Ala Val Ala	
	195 200 205	
35	gcc agc ttc agc cca cgc tca gtg tct atc agg cgt ctc aag gcc gac	672
	Ala Ser Phe Ser Pro Arg Ser Val Ser Ile Arg Arg Leu Lys Ala Asp	
	210 215 220	
	gcc tcg gga ttt gca ccg ggc ttt gtg gca ttg tca gtg ctg ccc aag	720
	Ala Ser Gly Phe Ala Pro Gly Phe Val Ala Leu Ser Val Leu Pro Lys	
40	225 230 235 240	
	cat ctt gtc tcc tac agt att gaa tat gtg cac agc ttc cat acg gga	768
	His Leu Val Ser Tyr Ser Ile Glu Tyr Val His Ser Phe His Thr Gly	
	245 250 255	
	gcc ttc gtc tac ttc ctg act gta cag ccg gcc agc gtg act gat gct	816
45	Ala Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val Gln Pro Ala Ser Val Thr Asp Ala	
	260 265 270	
	cct ggt gcc ctg cac aca cgc ctg gca cga ctt agc gcc act gag cca	864
	Pro Gly Ala Leu His Thr Arg Leu Ala Arg Leu Ser Ala Thr Glu Pro	
	275 280 285	
50	gag ttg ggt gac tat cgg gag ctg gtc ctc gac tgc aga ttt gct cca	912
	Glu Leu Gly Asp Tyr Arg Glu Leu Val Leu Asp Cys Arg Phe Ala Pro	

18 / 102

		290		295		300																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
--	--	-----	--	-----	--	-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

20 / 102

5	ctg tca ttc cat gac ggg ctt agg gca gtg gag agc agg tgt gag agg	2448
	Leu Ser Phe His Asp 805 Gly Leu Arg Ala Val 810 Glu Ser Arg Cys 815 Glu Arg	
	cag ctt cca gag cag cag ttg tgc cgc ctg cct gaa tat gtg gtc caa	2496
	Gln Leu Pro Glu 820 Gln Gln Leu Cys 825 Arg Leu Pro Glu Tyr 830 Val Gln	
	gac ccc cag gga tgg gtg gca gga aat ctg agt gcc tgg ggg gat gga	2544
10	Asp Pro Gln 835 Gly Trp Val Ala Gly 840 Asn Leu Ser Ala Trp 845 Gly Asp Gly	
	gct gct ggc ttt aca ctg cct ggc ttt cgc ttc cta acc cca ccc cat	2592
	Ala Ala 850 Gly Phe Thr Leu Pro Gly 855 Phe Arg Phe Leu Thr Pro Pro His	
	cca ccc agt gcc aac cta att cca ctg aag cct gag gag cat gcc att	2640
	Pro Pro Ser Ala Asn 870 Leu Ile Pro Leu Lys 875 Pro Glu Glu His Ala 880 Ile	
15	aag ttt gag tat att ggg ctg ggt gct gtg act gag tgc gtg ggt gtc	2688
	Lys Phe Glu Tyr 885 Gly Leu Gly Ala Val 890 Thr Asp Cys Val 895 Gly Val	
	aac gtg acc gtg ggt ggt gag agc tgc cag cac gag ttc cgg ggg gac	2736
	Asn Val Thr Val 900 Gly Gly Glu Ser Cys 905 Gln His Glu Phe Arg 910 Gly Asp	
	atg gtt gtc tgc ccc ctg ccc cca tcc ctg cag ctt ggc aag gat ggt	2784
20	Met Val Val 915 Cys Pro Leu Pro Pro 920 Ser Leu Gln Leu Gly 925 Lys Asp Gly	
	gcc cca ctg cag gtc tgc gtg gat ggt gaa tgt cac atc ctg ggt aga	2832
	Ala Pro 930 Leu Gln Val Cys Val 935 Asp Gly Glu Cys His 940 Ile Leu Gly Arg	
	gtg gtg tgg cca ggg cca gat ggg gtc cca cag agc acg ctc ctt ggt	2880
	Val Val Trp Pro Gly 950 Pro Asp Gly Val Pro Gln Ser Thr Leu Leu 960 Gly	
25	atc ctg ctg cct ttg ctg ctg ctt gtg gcc gca ttg gcc act gca ctg	2928
	Ile Leu Leu Pro 965 Leu Leu Leu Val 970 Ala Ala Leu Ala Thr Ala 975 Leu	
	gtc ttc agc tac tgg tgg cag agg aag cag cta gtt ctt cct ccc aac	2976
	Val Phe Ser Tyr 980 Trp Trp Gln Arg Lys 985 Gln Leu Val Leu Pro 990 Pro Pro Asn	
	ctg gat gac ctg gca tcc ctg gac cag act act gga gcc aca ccc ctg	3024
30	Leu Asp 995 Asp Leu Ala Ser Leu Asp 1000 Gln Thr Thr Gly Ala 1005 Thr Pro Leu	
	cct att ctc tac tcg ggc tct gac tac aga agt ggc ctt gca cgc	3069
	Pro Ile 1010 Leu Tyr Ser Gly Ser 1015 Asp Tyr Arg Ser Gly 1020 Leu Ala Arg	
	cct gcc act gat ggt cta gat tcc act tgt gtc cat gga gca tcc	3114
	Pro Ala 1025 Thr Asp Gly Leu Asp 1030 Ser Thr Cys Val His 1035 Gly Ala Ser	
35	ttc tcc aat agt gaa gat gaa tcc tgt gtt cca ctg ctg cgg aaa	3159
	Phe Ser 1040 Asn Ser Glu Asp 1045 Ser Cys Val Pro Leu 1050 Leu Arg Lys	

21 / 102

5		gag	tcc	atc	cag	cta	agg	gac	ctg	gac	tct	gcg	ctg	ttg	gct	gag	3204
		Glu	Ser	Ile	Gln	Leu	Arg	Asp	Leu	Asp	Ser	Ala	Leu	Leu	Ala	Glu	
			1055					1060					1065				
		gtc	aag	gat	gtg	ctg	att	ccc	cat	gag	cgg	gtg	gtc	gcc	cac	agt	3249
		Val	Lys	Asp	Val	Leu	Ile	Pro	His	Glu	Arg	Val	Val	Ala	His	Ser	
			1070					1075					1080				
10		gac	cga	gtc	att	ggc	aaa	ggc	cac	ttt	gga	gtt	gtc	tac	cat	gga	3294
		Asp	Arg	Val	Ile	Gly	Lys	Gly	His	Phe	Gly	Val	Val	Tyr	His	Gly	
			1085					1090					1095				
		gaa	tac	ata	gac	cag	gcc	cag	aat	cga	atc	caa	tgt	gcc	atc	aag	3339
		Glu	Tyr	Ile	Asp	Gln	Ala	Gln	Asn	Arg	Ile	Gln	Cys	Ala	Ile	Lys	
			1100					1105					1110				
15		tca	cta	agt	cgc	atc	aca	gag	atg	cag	cag	gtg	gag	gcc	ttc	ctt	3384
		Ser	Leu	Ser	Arg	Ile	Thr	Glu	Met	Gln	Gln	Val	Glu	Ala	Phe	Leu	
			1115					1120					1125				
		cga	gag	ggg	ctg	ctc	atg	cgt	ggc	ctg	aac	cac	ccg	aat	gtg	ctg	3429
		Arg	Glu	Gly	Leu	Leu	Met	Arg	Gly	Leu	Asn	His	Pro	Asn	Val	Leu	
			1130					1135					1140				
20		gct	ctc	att	ggt	atc	atg	ttg	cca	ccc	gag	ggc	ctg	ccc	cat	gtg	3474
		Ala	Leu	Ile	Gly	Ile	Met	Leu	Pro	Pro	Glu	Gly	Leu	Pro	His	Val	
			1145					1150					1155				
		ctg	ctg	ccc	tat	atg	tgc	cac	ggt	gac	ctg	ctc	cag	ttc	atc	cgc	3519
		Leu	Leu	Pro	Tyr	Met	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Gln	Phe	Ile	Arg	
			1160					1165					1170				
25		tca	cct	cag	cgg	aac	ccc	acc	gtg	aag	gac	ctc	atc	agc	ttt	ggc	3564
		Ser	Pro	Gln	Arg	Asn	Pro	Thr	Val	Lys	Asp	Leu	Ile	Ser	Phe	Gly	
			1175					1180					1185				
		ctg	cag	gta	gcc	cat	ggc	atg	gag	tac	ctc	gca	gag	cag	aag	ttt	3609
		Leu	Gln	Val	Ala	His	Gly	Met	Glu	Tyr	Leu	Ala	Glu	Gln	Lys	Phe	
			1190					1195					1200				
		gtg	cac	agg	gac	ctg	gct	gcg	cga	aac	tgc	atg	ctg	gac	gag	tca	3654
		Val	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Cys	Met	Leu	Asp	Glu	Ser	
			1205					1210					1215				
		ttc	act	gtc	aaa	gtg	gct	gac	ttt	ggt	ttg	gcc	cgt	gac	atc	ctg	3699
		Phe	Thr	Val	Lys	Val	Ala	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Asp	Ile	Leu	
			1220					1225					1230				
		gac	aag	gaa	tac	tat	agt	gtt	caa	cag	cat	cgc	cac	gct	cgc	cta	3744
		Asp	Lys	Glu	Tyr	Tyr	Ser	Val	Gln	Gln	His	Arg	His	Ala	Arg	Leu	
			1235					1240					1245				
		cct	gtg	aag	tgg	atg	gcg	ctg	gag	agc	ctg	cag	acc	tat	aga	ttt	3789
		Pro	Val	Lys	Trp	Met	Ala	Leu	Glu	Ser	Leu	Gln	Thr	Tyr	Arg	Phe	
			1250					1255					1260				
		acc	acc	aag	tct	gat	gtg	tgg	tca	ttt	ggt	gtg	ctg	ctg	tgg	gaa	3834
		Thr	Thr	Lys	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Phe	Gly	Val	Leu	Leu	Trp	Glu	
			1265					1270					1275				
		ctg	ttg	aca	cgg	ggt	gcc	cca	cca	tac	ccc	cac	atc	gac	cct	ttt	3879
		Leu	Leu	Thr	Arg	Gly	Ala	Pro	Pro	Tyr	Pro	His	Ile	Asp	Pro	Phe	

167

	1280	1285	1290	
	gac ctc acc cac ttc ctg gcc cag ggt cgg cgc ctg ccc cag cct Asp Leu Thr His Phe Leu Ala Gln Gly Arg Arg Leu Pro Gln Pro	3924		
	1295 1300 1305			
	gag tat tgc ccc aat tct ctg tac caa gtg atg cag caa tgc tgg Glu Tyr Cys Pro Asn Ser Leu Tyr Gln Val Met Gln Gln Cys Trp	3969		
	1310 1315 1320			
5	gag gcg gac cca gca gca cga ccc acc ttc gga gta cta gtg ggg Glu Ala Asp Pro Ala Ala Arg Pro Thr Phe Gly Val Leu Val Gly	4014		
	1325 1330 1335			
	gaa gtg gag cag ata gtg tct gca ctg ctt ggg gac cat tat gtg Glu Val Glu Gln Ile Val Ser Ala Leu Leu Gly Asp His Tyr Val	4059		
	1340 1345 1350			
	cag ctg cca gca acc tac atg aac ctg ggc ccc agc acc tca cat Gln Leu Pro Ala Thr Tyr Met Asn Leu Gly Pro Ser Thr Ser His	4104		
	1355 1360 1365			
10	gag atg aat gtg cat cca gaa cag cag cag tcc tca ccc atg cca Glu Met Asn Val His Pro Glu Gln Gln Gln Ser Ser Pro Met Pro	4149		
	1370 1375 1380			
	ggg agt gca cac cga ccc cgg cca ctc tca gag cct cct cgg ccc Gly Ser Ala His Arg Pro Arg Pro Leu Ser Glu Pro Pro Arg Pro	4194		
	1385 1390 1395			
	act tga Thr	4200		
	<210> 37 <211> 1399 <212> PRT <213> Macaca fascicularis <400> 37			
	Met Glu Leu Leu Pro Pro Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Leu Leu Leu 1 5 10 15			
	Leu Pro Ala Lys Pro Ala Ala Ala Lys Glu Trp Gln Cys Pro Arg Thr 20 25 30			
	Pro Tyr Ala Ala Ser Arg Asp Phe Asn Val Lys Tyr Met Val Pro Ser 35 40 45			
20	Phe Ser Ala Gly Gly Leu Val Gln Thr Met Val Thr Tyr Gln Gly Asp 50 55 60			
	Lys Asn Glu Ser Ala Val Phe Val Ala Ile Arg Asn Arg Leu His Val 65 70 75 80			
	Leu Gly Pro Asp Leu Lys Ser Val Gln Ser Leu Ala Thr Gly Pro Ala			
25				

168

23 / 102

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

24 / 102

Leu Ser Ile Ala Glu Gly Gln Glu Val Leu Phe Gly Val Phe Val Ala
 340 345 350
 Gly Lys Asp Ser Gly Pro Gly Val Gly Pro Asn Ser Val Val Cys Ala
 355 360 365
 5 Phe Pro Ile Asp Leu Leu Asp Thr Leu Ile Asp Glu Gly Val Glu Arg
 370 375 380
 Cys Cys Glu Ser Pro Val His Pro Gly Leu Arg Arg Gly Leu Asp Phe
 385 390 395 400
 Phe Gln Ser Pro Ser Phe Cys Pro Asn Pro Pro Gly Leu Glu Ala Pro
 405 410 415
 10 Ser Pro Asn Thr Ser Cys Arg His Phe Pro Leu Leu Val Ser Ser Ser
 420 425 430
 Phe Ser Arg Val Asp Leu Phe Asn Gly Leu Leu Gly Thr Val Glu Val
 435 440 445
 Thr Ala Leu Tyr Val Thr Arg Leu Asp Asn Val Thr Val Ala His Met
 450 455 460
 Gly Thr Ala Asp Gly Arg Ile Leu Gln Val Glu Leu Ala Arg Ser Leu
 465 470 475 480
 15 Asn Tyr Leu Leu Tyr Val Ser Asn Phe Ser Leu Gly Asp Ser Gly Gln
 485 490 495
 Pro Val Gln Arg Asp Val Ser Arg Leu Gly Asp His Leu Phe Phe Ala
 500 505 510
 Ser Gly Asp Gln Val Phe Gln Val Pro Ile Gln Gly Pro Gly Cys Arg
 515 520 525
 20 His Phe Leu Thr Cys Gly Arg Cys Leu Arg Ala Gln Arg Phe Met Gly
 530 535 540
 Cys Gly Trp Cys Gly Asn Met Cys Gly Arg Gln Lys Glu Cys Pro Gly
 545 550 555 560
 Ser Trp Gln Gln Asp His Cys Pro Pro Lys Leu Thr Glu Phe His Pro
 565 570 575
 25 His Ser Gly Pro Leu Arg Gly Ser Thr Arg Leu Thr Leu Cys Gly Ser
 580 585 590

120

25 / 102

Asn Phe Tyr Leu His Pro Ser Gly Leu Val Pro Glu Gly Thr His Gln
595 600 605

Ile Thr Val Gly Gln Ser Pro Cys Arg Pro Leu Pro Lys Asp Ser Ser
610 615 620

Lys Leu Arg Pro Val Pro Arg Lys Asp Phe Val Glu Glu Phe Glu Cys
625 630 635 640

5 Glu Leu Glu Pro Leu Gly Thr Gln Ala Val Gly Pro Thr Asn Val Ser
645 650 655

Leu Thr Val Thr Asn Met Pro Pro Gly Lys His Phe Arg Val Asp Gly
660 665 670

Thr Ser Met Leu Arg Gly Phe Phe Phe Met Glu Pro Val Leu Ile Ala
675 680 685

10 Val Gln Pro Leu Phe Gly Pro Arg Ala Gly Gly Thr Cys Leu Thr Leu
690 695 700

Glu Gly Gln Ser Leu Ser Val Gly Thr Ser Arg Ala Val Leu Val Asn
705 710 715 720

Gly Thr Glu Cys Leu Leu Ala Arg Val Ser Glu Gly Gln Leu Leu Cys
725 730 735

15 Ala Thr Pro Pro Gly Ala Met Val Ala Ser Val Pro Leu Ser Leu Gln
740 745 750

Val Gly Gly Ala Gln Val Pro Gly Ser Trp Thr Phe His Tyr Arg Glu
755 760 765

Asp Pro Val Val Leu Ser Ile Ser Pro Asn Cys Gly Tyr Ser Asn Ser
770 775 780

20 His Ile Thr Ile Cys Gly Gln His Leu Thr Ser Ala Trp His Leu Val
785 790 795 800

Leu Ser Phe His Asp Gly Leu Arg Ala Val Glu Ser Arg Cys Glu Arg
805 810 815

Gln Leu Pro Glu Gln Gln Leu Cys Arg Leu Pro Glu Tyr Val Val Gln
820 825 830

25 Asp Pro Gln Gly Trp Val Ala Gly Asn Leu Ser Ala Trp Gly Asp Gly
835 840 845

171

Ala Ala Gly Phe Thr Leu Pro Gly Phe Arg Phe Leu Thr Pro Pro His
850 855 860

Pro Pro Ser Ala Asn Leu Ile Pro Leu Lys Pro Glu Glu His Ala Ile
865 870 875 880

5 Lys Phe Glu Tyr Ile Gly Leu Gly Ala Val Thr Asp Cys Val Gly Val
885 890 895

Asn Val Thr Val Gly Gly Glu Ser Cys Gln His Glu Phe Arg Gly Asp
900 905 910

Met Val Val Cys Pro Leu Pro Pro Ser Leu Gln Leu Gly Lys Asp Gly
915 920 925

Ala Pro Leu Gln Val Cys Val Asp Gly Glu Cys His Ile Leu Gly Arg
930 935 940

10 Val Val Trp Pro Gly Pro Asp Gly Val Pro Gln Ser Thr Leu Leu Gly
945 950 955 960

Ile Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Val Ala Ala Leu Ala Thr Ala Leu
965 970 975

Val Phe Ser Tyr Trp Trp Gln Arg Lys Gln Leu Val Leu Pro Pro Asn
980 985 990

15 Leu Asp Asp Leu Ala Ser Leu Asp Gln Thr Thr Gly Ala Thr Pro Leu
995 1000 1005

Pro Ile Leu Tyr Ser Gly Ser Asp Tyr Arg Ser Gly Leu Ala Arg
1010 1015 1020

Pro Ala Thr Asp Gly Leu Asp Ser Thr Cys Val His Gly Ala Ser
1025 1030 1035

20 Phe Ser Asn Ser Glu Asp Glu Ser Cys Val Pro Leu Leu Arg Lys
1040 1045 1050

Glu Ser Ile Gln Leu Arg Asp Leu Asp Ser Ala Leu Leu Ala Glu
1055 1060 1065

Val Lys Asp Val Leu Ile Pro His Glu Arg Val Val Ala His Ser
1070 1075 1080

Asp Arg Val Ile Gly Lys Gly His Phe Gly Val Val Tyr His Gly

25

	1085	1090	1095
	Glu Tyr 1100	Ile Asp Gln Ala Gln 1105	Asn Arg Ile Gln Cys 1110
5	Ser Leu 1115	Ser Arg Ile Thr Glu 1120	Met Gln Gln Val Glu 1125
	Arg Glu 1130	Gly Leu Leu Met Arg 1135	Gly Leu Asn His Pro 1140
	Ala Leu 1145	Ile Gly Ile Met Leu 1150	Pro Pro Glu Gly Leu 1155
10	Leu Leu 1160	Pro Tyr Met Cys His 1165	Gly Asp Leu Leu Gln 1170
	Ser Pro 1175	Gln Arg Asn Pro Thr 1180	Val Lys Asp Leu Ile 1185
	Leu Gln 1190	Val Ala His Gly Met 1195	Glu Tyr Leu Ala Glu 1200
	Val His 1205	Arg Asp Leu Ala Ala 1210	Arg Asn Cys Met Leu 1215
15	Phe Thr 1220	Val Lys Val Ala Asp 1225	Phe Gly Leu Ala Arg 1230
	Asp Lys 1235	Glu Tyr Tyr Ser Val 1240	Gln Gln His Arg His 1245
	Pro Val 1250	Lys Trp Met Ala Leu 1255	Glu Ser Leu Gln Thr 1260
20	Thr Thr 1265	Lys Ser Asp Val Trp 1270	Ser Phe Gly Val Leu 1275
	Leu Leu 1280	Thr Arg Gly Ala Pro 1285	Pro Tyr Pro His Ile 1290
	Asp Leu 1295	Thr His Phe Leu Ala 1300	Gln Gly Arg Arg Leu 1305
25	Glu Tyr 1310	Cys Pro Asn Ser Leu 1315	Tyr Gln Val Met Gln 1320
			Gln Cys Trp

	Glu Ala Asp Pro Ala Ala Arg Pro Thr Phe Gly Val Leu Val Gly	
	1325 1330 1335	
	Glu Val Glu Gln Ile Val Ser Ala Leu Leu Gly Asp His Tyr Val	
	1340 1345 1350	
5	Gln Leu Pro Ala Thr Tyr Met Asn Leu Gly Pro Ser Thr Ser His	
	1355 1360 1365	
	Glu Met Asn Val His Pro Glu Gln Gln Gln Ser Ser Pro Met Pro	
	1370 1375 1380	
	Gly Ser Ala His Arg Pro Arg Pro Leu Ser Glu Pro Pro Arg Pro	
	1385 1390 1395	
	Thr	
10	<210> 38	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador delantero PCR para MST1R humano	
	<400> 38	
	gaggactggc agtgcccgcg cac	23
15	<210> 39	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador inverso PCR para MST1R humano	
	<400> 39	
	tcaagtgggc cgaggaggct ctg	23
20	<210> 40	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador delantero PCR para el MST1R de mono cinomolgo	
	<400> 40	
	aaggaatggc agtgcccgcg cacc	24
25	<210> 41	
	<211> 25	
	<212> ADN	

174

	<213>	Secuencia Artificial	
	<220>		
	<223>	Cebador delantero PCR para MST1R de ratón	
	<400>	41	
		tcaagtgggc cgaggaggct ctgag	25
5	<210>	42	
	<211>	23	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia Artificial	
	<220>		
	<223>	Cebador delantero PCR para MST1R de ratón	
	<400>	42	
		tccaccaacc tgaactggca gtg	23
10	<210>	43	
	<211>	23	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia Artificial	
	<220>		
	<223>	Cebador inverso PCR para MST1R de ratón	
	<400>	43	
		tcaagtgggc aggggtggct ctg	23
15	<210>	44	
	<211>	4785	
	<212>	ADN	
	<213>	Homo sapiens	
	<220>		
	<221>	CDS	
	<222>	(265)..(4467)	
	<400>	44	
		agtgtacagc ggcggctggg gcggcagggtg aggcggctgg ggcgttgctg tcgtgcgtcc	60
		gcaggcgtca ggtgctcaga cccgagggcc gggaagggat ttgggtttca caggaacctg	120
		gggcgggggt ccgctatctt ggggctgtcg ggaccgctgc ttaaatttgg ccaggtccag	180
20		acctcgagtc gggccccag ccaggccac gccagggtcc aggccaggc cggtagggat	240
		cctctagggg cccagctcgc ctcg atg gag ctc ctc ccg ccg ctg cct cag	291
		Met Glu Leu Leu Pro Pro Leu Pro Gln	
		1 5	
		tcc ttc ctg ttg ctg ctg ctg ttg cct gcc aag ccc gcg gcg ggc gag	339
		Ser Phe Leu Leu Leu Leu Leu Leu Pro Ala Lys Pro Ala Ala Gly Glu	
		10 15 20 25	
		gac tgg cag tgc ccg cgc acc ccc tac gcg gcc tct cgc gac ttt gac	387
		Asp Trp Gln Cys Pro Arg Thr Pro Tyr Ala Ala Ser Arg Asp Phe Asp	
		30 35 40	
25			

175

30 / 102

		gtg	aag	tac	gtg	gtg	ccc	agc	ttc	tcc	gcc	gga	ggc	ctg	gta	cag	gcc	435
		Val	Lys	Tyr	Val	Val	Pro	Ser	Phe	Ser	Ala	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	
					45					50					55			
		atg	gtg	acc	tac	gag	ggc	gac	aga	aat	gag	agt	gct	gtg	ttt	gta	gcc	483
		Met	Val	Thr	Tyr	Glu	Gly	Asp	Arg	Asn	Glu	Ser	Ala	Val	Phe	Val	Ala	
				60					65					70				
		ata	cgc	aat	cgc	ctg	cat	gtg	ctt	ggg	cct	gac	ctg	aag	tct	gtc	cag	531
		Ile	Arg	Asn	Arg	Leu	His	Val	Leu	Gly	Pro	Asp	Leu	Lys	Ser	Val	Gln	
			75					80					85					
5		agc	ctg	gcc	acg	ggc	cct	gct	gga	gac	cct	ggc	tgc	cag	acg	tgt	gca	579
		Ser	Leu	Ala	Thr	Gly	Pro	Ala	Gly	Asp	Pro	Gly	Cys	Gln	Thr	Cys	Ala	
			90			95						100					105	
		gcc	tgt	ggc	cca	gga	ccc	cac	ggc	cct	ccc	ggt	gac	aca	gac	aca	aag	627
		Ala	Cys	Gly	Pro	Gly	Pro	His	Gly	Pro	Pro	Gly	Asp	Thr	Asp	Thr	Lys	
						110					115					120		
		gtg	ctg	gtg	ctg	gat	ccc	gcg	ctg	cct	gcg	ctg	gtc	agt	tgt	ggc	tcc	675
		Val	Leu	Val	Leu	Asp	Pro	Ala	Leu	Pro	Ala	Leu	Val	Ser	Cys	Gly	Ser	
					125				130						135			
10		agc	ctg	cag	ggc	cgc	tgc	ttc	ctg	cat	gac	cta	gag	ccc	caa	ggg	aca	723
		Ser	Leu	Gln	Gly	Arg	Cys	Phe	Leu	His	Asp	Leu	Glu	Pro	Gln	Gly	Thr	
				140					145					150				
		gcc	gtg	cat	ctg	gca	gcg	cca	gcc	tgc	ctc	ttc	tca	gcc	cac	cat	aac	771
		Ala	Val	His	Leu	Ala	Ala	Pro	Ala	Cys	Leu	Phe	Ser	Ala	His	His	Asn	
				155				160					165					
		cgg	ccc	gat	gac	tgc	ccc	gac	tgt	gtg	gcc	agc	cca	ttg	ggc	acc	cgt	819
		Arg	Pro	Asp	Asp	Cys	Pro	Asp	Cys	Val	Ala	Ser	Pro	Leu	Gly	Thr	Arg	
						175						180					185	
		gta	act	gtg	gtt	gag	caa	ggc	cag	gcc	tcc	tat	ttc	tac	gtg	gca	tcc	867
		Val	Thr	Val	Val	Glu	Gln	Gly	Gln	Ala	Ser	Tyr	Phe	Tyr	Val	Ala	Ser	
						190					195					200		
15		tca	ctg	gac	gca	gcc	gtg	gct	gcc	agc	ttc	agc	cca	cgc	tca	gtg	tct	915
		Ser	Leu	Asp	Ala	Ala	Val	Ala	Ala	Ser	Phe	Ser	Pro	Arg	Ser	Val	Ser	
					205					210					215			
		atc	agg	cgt	ctc	aag	gct	gac	gcc	tgc	gga	ttc	gca	ccg	ggc	ttt	gtg	963
		Ile	Arg	Arg	Leu	Lys	Ala	Asp	Ala	Ser	Gly	Phe	Ala	Pro	Gly	Phe	Val	
				220					225					230				
		gcg	ttg	tca	gtg	ctg	ccc	aag	cat	ctt	gtc	tcc	tac	agt	att	gaa	tac	1011
		Ala	Leu	Ser	Val	Leu	Pro	Lys	His	Leu	Val	Ser	Tyr	Ser	Ile	Glu	Tyr	
				235				240					245					
20		gtg	cac	agc	ttc	cac	acg	gga	gcc	ttc	gta	tac	ttc	ctg	act	gta	cag	1059
		Val	His	Ser	Phe	His	Thr	Gly	Ala	Phe	Val	Tyr	Phe	Leu	Thr	Val	Gln	
						255						260					265	
		ccg	gcc	agc	gtg	aca	gat	gat	cct	agt	gcc	ctg	cac	aca	cgc	ctg	gca	1107
		Pro	Ala	Ser	Val	Thr	Asp	Asp	Pro	Ser	Ala	Leu	His	Thr	Arg	Leu	Ala	
						270					275					280		
		cgg	ctt	agc	gcc	act	gag	cca	gag	ttg	ggt	gac	tat	cgg	gag	ctg	gtc	1155
		Arg	Leu	Ser	Ala	Thr	Glu	Pro	Glu	Leu	Gly	Asp	Tyr	Arg	Glu	Leu	Val	

25

[illegible]

177

	Arg	Ala	Trp	His	Phe	Met	Gly	Cys	Gly	Trp	Cys	Gly	Asn	Met	Cys	Gly	
			540					545					550				
	cag	cag	aag	gag	tgt	cct	ggc	tcc	tgg	caa	cag	gac	cac	tgc	cca	cct	1971
	Gln	Gln	Lys	Glu	Cys	Pro	Gly	Ser	Trp	Gln	Gln	Asp	His	Cys	Pro	Pro	
			555				560					565					
	aag	ctt	act	gag	ttc	cac	ccc	cac	agt	gga	cct	cta	agg	ggc	agt	aca	2019
	Lys	Leu	Thr	Glu	Phe	His	Pro	His	Ser	Gly	Pro	Leu	Arg	Gly	Ser	Thr	
						575					580					585	
5	agg	ctg	acc	ctg	tgt	ggc	tcc	aac	ttc	tac	ctt	cac	cct	tct	ggg	ctg	2067
	Arg	Leu	Thr	Leu	Cys	Gly	Ser	Asn	Phe	Tyr	Leu	His	Pro	Ser	Gly	Leu	
					590					595					600		
	gtg	cct	gag	gga	acc	cat	cag	gtc	act	gtg	ggc	caa	agt	ccc	tgc	cgg	2115
	Val	Pro	Glu	Gly	Thr	His	Gln	Val	Thr	Val	Gly	Gln	Ser	Pro	Cys	Arg	
				605					610					615			
	cca	ctg	ccc	aag	gac	agc	tca	aaa	ctc	aga	cca	gtg	ccc	cgg	aaa	gac	2163
	Pro	Leu	Pro	Lys	Asp	Ser	Ser	Lys	Leu	Arg	Pro	Val	Pro	Arg	Lys	Asp	
			620					625					630				
10	ttt	gta	gag	gag	ttt	gag	tgt	gaa	ctg	gag	ccc	ttg	ggc	acc	cag	gca	2211
	Phe	Val	Glu	Glu	Phe	Glu	Cys	Glu	Leu	Glu	Pro	Leu	Gly	Thr	Gln	Ala	
			635				640					645					
	gtg	ggg	cct	acc	aac	gtc	agc	ctc	acc	gtg	act	aac	atg	cca	ccg	ggc	2259
	Val	Gly	Pro	Thr	Asn	Val	Ser	Leu	Thr	Val	Thr	Asn	Met	Pro	Pro	Gly	
						655					660					665	
	aag	cac	ttc	cgg	gta	gac	ggc	acc	tcc	gtg	ctg	aga	ggc	ttc	tct	ttc	2307
	Lys	His	Phe	Arg	Val	Asp	Gly	Thr	Ser	Val	Leu	Arg	Gly	Phe	Ser	Phe	
					670					675					680		
	atg	gag	cca	gtg	ctg	ata	gca	gtg	caa	ccc	ctc	ttt	ggc	cca	cgg	gca	2355
	Met	Glu	Pro	Val	Leu	Ile	Ala	Val	Gln	Pro	Leu	Phe	Gly	Pro	Arg	Ala	
				685					690					695			
15	gga	ggc	acc	tgt	ctc	act	ctt	gaa	ggc	cag	agt	ctg	tct	gta	ggc	acc	2403
	Gly	Gly	Thr	Cys	Leu	Thr	Leu	Glu	Gly	Gln	Ser	Leu	Ser	Val	Gly	Thr	
			700					705					710				
	agc	cgg	gct	gtg	ctg	gtc	aat	ggg	act	gag	tgt	ctg	cta	gca	cgg	gtc	2451
	Ser	Arg	Ala	Val	Leu	Val	Asn	Gly	Thr	Glu	Cys	Leu	Leu	Ala	Arg	Val	
			715				720					725					
	agt	gag	ggg	cag	ctt	tta	tgt	gcc	aca	ccc	cct	ggg	gcc	acg	gtg	gcc	2499
	Ser	Glu	Gly	Gln	Leu	Leu	Cys	Ala	Thr	Pro	Pro	Gly	Ala	Thr	Val	Ala	
			730			735					740					745	
20	agt	gtc	ccc	ctt	agc	ctg	cag	gtg	ggg	ggg	gcc	cag	gta	cct	ggg	tcc	2547
	Ser	Val	Pro	Leu	Ser	Leu	Gln	Val	Gly	Gly	Ala	Gln	Val	Pro	Gly	Ser	
					750				755						760		
	tgg	acc	ttc	cag	tac	aga	gaa	gac	cct	gtc	gtg	cta	agc	atc	agc	ccc	2595
	Trp	Thr	Phe	Gln	Tyr	Arg	Glu	Asp	Pro	Val	Val	Leu	Ser	Ile	Ser	Pro	
				765					770					775			
	aac	tgt	ggc	tac	atc	aac	tcc	cac	atc	acc	atc	tgt	ggc	cag	cat	cta	2643
	Asn	Cys	Gly	Tyr	Ile	Asn	Ser	His	Ile	Thr	Ile	Cys	Gly	Gln	His	Leu	
			780					785					790				

		act tca gca tgg cac tta gtg ctg tca ttc cat gac ggg ctt agg gca	2691
		Thr Ser Ala Trp His Leu Val Leu Ser Phe His Asp Gly Leu Arg Ala	
		795 800 805	
		gtg gaa agc agg tgt gag agg cag ctt cca gag cag cag ctg tgc cgc	2739
		Val Glu Ser Arg Cys Glu Arg Gln Leu Pro Glu Gln Gln Leu Cys Arg	
		810 815 820 825	
		ctt cct gaa tat gtg gtc cga gac ccc cag gga tgg gtg gca ggg aat	2787
		Leu Pro Glu Tyr Val Val Arg Asp Pro Gln Gly Trp Val Ala Gly Asn	
		830 835 840	
5		ctg agt gcc cga ggg gat gga gct gct ggc ttt aca ctg cct ggc ttt	2835
		Leu Ser Ala Arg Gly Asp Gly Ala Ala Gly Phe Thr Leu Pro Gly Phe	
		845 850 855	
		cgc ttc cta ccc cca ccc cat cca ccc agt gcc aac cta gtt cca ctg	2883
		Arg Phe Leu Pro Pro His Pro Ser Ala Asn Leu Val Pro Leu	
		860 865 870	
		aag cct gag gag cat gcc att aag ttt gag tat att ggg ctg ggc gct	2931
		Lys Pro Glu Glu His Ala Ile Lys Phe Glu Tyr Ile Gly Leu Gly Ala	
		875 880 885	
10		gtg gct gac tgt gtg ggt atc aac gtg acc gtg ggt ggt gag agc tgc	2979
		Val Ala Asp Cys Val Gly Ile Asn Val Thr Val Gly Gly Glu Ser Cys	
		890 895 900 905	
		cag cac gag ttc cgg ggg gac atg gtt gtc tgc ccc ctg ccc cca tcc	3027
		Gln His Glu Phe Arg Gly Asp Met Val Val Cys Pro Leu Pro Pro Ser	
		910 915 920	
		ctg cag ctt ggc cag gat ggt gcc cca ttg cag gtc tgc gta gat ggt	3075
		Leu Gln Leu Gly Gln Asp Gly Ala Pro Leu Gln Val Cys Val Asp Gly	
		925 930 935	
		gaa tgt cat atc ctg ggt aga gtg gtg cgg cca ggg cca gat ggg gtc	3123
		Glu Cys His Ile Leu Gly Arg Val Val Arg Pro Gly Pro Asp Gly Val	
		940 945 950	
15		cca cag agc acg ctc ctt ggt atc ctg ctg cct ttg ctg ctg ctt gtg	3171
		Pro Gln Ser Thr Leu Leu Gly Ile Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Val	
		955 960 965	
		gct gca ctg gcg act gca ctg gtc ttc agc tac tgg tgg cgg agg aag	3219
		Ala Ala Leu Ala Thr Ala Leu Val Phe Ser Tyr Trp Trp Arg Arg Lys	
		970 975 980 985	
		cag cta gtt ctt cct ccc aac ctg aat gac ctg gca tcc ctg gac cag	3267
		Gln Leu Val Leu Pro Pro Asn Leu Asn Asp Leu Ala Ser Leu Asp Gln	
		990 995 1000	
20		act gct gga gcc aca ccc ctg cct att ctg tac tgc ggc tct gac	3312
		Thr Ala Gly Ala Thr Pro Leu Pro Ile Leu Tyr Ser Gly Ser Asp	
		1005 1010 1015	
		tac aga agt ggc ctt gca ctc cct gcc att gat ggt ctg gat tcc	3357
		Tyr Arg Ser Gly Leu Ala Leu Pro Ala Ile Asp Gly Leu Asp Ser	
		1020 1025 1030	
		acc act tgt gtc cat gga gca tcc ttc tcc gat agt gaa gat gaa	3402
		Thr Thr Cys Val His Gly Ala Ser Phe Ser Asp Ser Glu Asp Glu	
		1035 1040 1045	

179

34 / 102

5	tcc	tgt	gtg	cca	ctg	ctg	cgg	aaa	gag	tcc	atc	cag	cta	agg	gac	3447
	Ser	Cys	Val	Pro	Leu	Leu	Arg	Lys	Glu	Ser	Ile	Gln	Leu	Arg	Asp	
				1050					1055					1060		
	ctg	gac	tct	gcg	ctc	ttg	gct	gag	gtc	aag	gat	gtg	ctg	att	ccc	3492
	Leu	Asp	Ser	Ala	Leu	Leu	Ala	Glu	Val	Lys	Asp	Val	Leu	Ile	Pro	
				1065					1070					1075		
10	cat	gag	cgg	gtg	gtc	acc	cac	agt	gac	cga	gtc	att	ggc	aaa	ggc	3537
	His	Glu	Arg	Val	Val	Thr	His	Ser	Asp	Arg	Val	Ile	Gly	Lys	Gly	
				1080					1085					1090		
	cac	ttt	gga	gtt	gtc	tac	cac	gga	gaa	tac	ata	gac	cag	gcc	cag	3582
	His	Phe	Gly	Val	Val	Tyr	His	Gly	Glu	Tyr	Ile	Asp	Gln	Ala	Gln	
				1095					1100					1105		
15	aat	cga	atc	caa	tgt	gcc	atc	aag	tca	cta	agt	cgc	atc	aca	gag	3627
	Asn	Arg	Ile	Gln	Cys	Ala	Ile	Lys	Ser	Leu	Ser	Arg	Ile	Thr	Glu	
				1110					1115					1120		
	atg	cag	cag	gtg	gag	gcc	ttc	ctg	cga	gag	ggg	ctg	ctc	atg	cgt	3672
	Met	Gln	Gln	Val	Glu	Ala	Phe	Leu	Arg	Glu	Gly	Leu	Leu	Met	Arg	
				1125					1130					1135		
20	ggc	ctg	aac	cac	ccg	aat	gtg	ctg	gct	ctc	att	ggg	atc	atg	ttg	3717
	Gly	Leu	Asn	His	Pro	Asn	Val	Leu	Ala	Leu	Ile	Gly	Ile	Met	Leu	
				1140					1145					1150		
	cca	cct	gag	ggc	ctg	ccc	cat	gtg	ctg	ctg	ccc	tat	atg	tgc	cac	3762
	Pro	Pro	Glu	Gly	Leu	Pro	His	Val	Leu	Leu	Pro	Tyr	Met	Cys	His	
				1155					1160					1165		
25	ggg	gac	ctg	ctc	cag	ttc	atc	cgc	tca	cct	cag	cgg	aac	ccc	acc	3807
	Gly	Asp	Leu	Leu	Gln	Phe	Ile	Arg	Ser	Pro	Gln	Arg	Asn	Pro	Thr	
				1170					1175					1180		
	gtg	aag	gac	ctc	atc	agc	ttt	ggc	ctg	cag	gta	gcc	cgc	ggc	atg	3852
	Val	Lys	Asp	Leu	Ile	Ser	Phe	Gly	Leu	Gln	Val	Ala	Arg	Gly	Met	
				1185					1190					1195		
	gag	tac	ctg	gca	gag	cag	aag	ttt	gtg	cac	agg	gac	ctg	gct	gcg	3897
	Glu	Tyr	Leu	Ala	Glu	Gln	Lys	Phe	Val	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	
				1200					1205					1210		
	cgg	aac	tgc	atg	ctg	gac	gag	tca	ttc	aca	gtc	aag	gtg	gct	gac	3942
	Arg	Asn	Cys	Met	Leu	Asp	Glu	Ser	Phe	Thr	Val	Lys	Val	Ala	Asp	
				1215					1220					1225		
	ttt	ggg	ttg	gcc	cgc	gac	atc	ctg	gac	agg	gag	tac	tat	agt	gtt	3987
	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Asp	Ile	Leu	Asp	Arg	Glu	Tyr	Tyr	Ser	Val	
				1230					1235					1240		
	caa	cag	cat	cgc	cac	gct	cgc	cta	cct	gtg	aag	tgg	atg	gcg	ctg	4032
	Gln	Gln	His	Arg	His	Ala	Arg	Leu	Pro	Val	Lys	Trp	Met	Ala	Leu	
				1245					1250					1255		
	gag	agc	ctg	cag	acc	tat	aga	ttt	acc	acc	aag	tct	gat	gtg	tgg	4077
	Glu	Ser	Leu	Gln	Thr	Tyr	Arg	Phe	Thr	Thr	Lys	Ser	Asp	Val	Trp	
				1260					1265					1270		
	tca	ttt	ggg	gtg	ctg	ctg	tgg	gaa	ctg	ctg	aca	cgg	ggg	gcc	cca	4122
	Ser	Phe	Gly	Val	Leu	Leu	Trp	Glu	Leu	Leu	Thr	Arg	Gly	Ala	Pro	

25

100

		1275		1280		1285		
		cca tac cgc cac att gac cct ttt gac ctt acc cac ttc ctg gcc		1295		1300		4167
		Pro Tyr Arg His Ile Asp Pro Phe Asp Leu Thr His Phe Leu Ala						
		cag ggt cgg cgc ctg ccc cag cct gag tat tgc cct gat tct ctg		1310		1315		4212
		Gln Gly Arg Arg Leu Pro Gln Pro Glu Tyr Cys Pro Asp Ser Leu						
5		tac caa gtg atg cag caa tgc tgg gag gca gac cca gca gtg cga		1325		1330		4257
		Tyr Gln Val Met Gln Gln Cys Trp Glu Ala Asp Pro Ala Val Arg						
		ccc acc ttc aga gta cta gtg ggg gag gtg gag cag ata gtg tct		1340		1345		4302
		Pro Thr Phe Arg Val Leu Val Gly Glu Val Glu Gln Ile Val Ser						
		gca ctg ctt ggg gac cat tat gtg cag ctg cca gca acc tac atg		1355		1360		4347
		Ala Leu Leu Gly Asp His Tyr Val Gln Leu Pro Ala Thr Tyr Met						
10		aac ttg ggc ccc agc acc tcg cat gag atg aat gtg cgt cca gaa		1370		1375		4392
		Asn Leu Gly Pro Ser Thr Ser His Glu Met Asn Val Arg Pro Glu						
		cag ccg cag ttc tca ccc atg cca ggg aat gta cgc cgg ccc cgg		1385		1390		4437
		Gln Pro Gln Phe Ser Pro Met Pro Gly Asn Val Arg Arg Pro Arg						
		cca ctc tca gag cct cct cgg ccc act tga cttagttctt gggctggacc		1400				4487
		Pro Leu Ser Glu Pro Pro Arg Pro Thr						
		tgcttagctg ccttgagcta accccaagct gcctctgggc catgccaggc cagagggcag						4547
		tggccctcca ccttgttcct gccctttaac tttcagaggc aataggtaaa tggggcccat						4607
15		taggtccctc actccacaga gtgagccagt gagggcagtc ctgcaacatg tatttatgga						4667
		gtgcctgctg tggaccctgt cttctgggca cagtggactc agcagtgacc acaccaacac						4727
		tgacccttga accaataaag gaacaaatga ctattaaagc acaaaaaaaaa aaaaaaaaa						4785
		<210> 45						
		<211> 1400						
		<212> PRT						
		<213> Homo sapiens						
		<400> 45						
20		Met Glu Leu Leu Pro Pro Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Leu Leu Leu		1	5	10	15	
		Leu Pro Ala Lys Pro Ala Ala Gly Glu Asp Trp Gln Cys Pro Arg Thr		20	25	30		
		Pro Tyr Ala Ala Ser Arg Asp Phe Asp Val Lys Tyr Val Val Pro Ser		35	40	45		

36 / 102

Phe Ser Ala Gly Gly Leu Val Gln Ala Met Val Thr Tyr Glu Gly Asp
 50 55 60
 Arg Asn Glu Ser Ala Val Phe Val Ala Ile Arg Asn Arg Leu His Val
 65 70 75 80
 5 Leu Gly Pro Asp Leu Lys Ser Val Gln Ser Leu Ala Thr Gly Pro Ala
 85 90 95
 Gly Asp Pro Gly Cys Gln Thr Cys Ala Ala Cys Gly Pro Gly Pro His
 100 105 110
 Gly Pro Pro Gly Asp Thr Asp Thr Lys Val Leu Val Leu Asp Pro Ala
 115 120 125
 10 Leu Pro Ala Leu Val Ser Cys Gly Ser Ser Leu Gln Gly Arg Cys Phe
 130 135 140
 Leu His Asp Leu Glu Pro Gln Gly Thr Ala Val His Leu Ala Ala Pro
 145 150 155 160
 Ala Cys Leu Phe Ser Ala His His Asn Arg Pro Asp Asp Cys Pro Asp
 165 170 175
 Cys Val Ala Ser Pro Leu Gly Thr Arg Val Thr Val Val Glu Gln Gly
 180 185 190
 15 Gln Ala Ser Tyr Phe Tyr Val Ala Ser Ser Leu Asp Ala Ala Val Ala
 195 200 205
 Ala Ser Phe Ser Pro Arg Ser Val Ser Ile Arg Arg Leu Lys Ala Asp
 210 215 220
 Ala Ser Gly Phe Ala Pro Gly Phe Val Ala Leu Ser Val Leu Pro Lys
 225 230 235 240
 20 His Leu Val Ser Tyr Ser Ile Glu Tyr Val His Ser Phe His Thr Gly
 245 250 255
 Ala Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val Gln Pro Ala Ser Val Thr Asp Asp
 260 265 270
 Pro Ser Ala Leu His Thr Arg Leu Ala Arg Leu Ser Ala Thr Glu Pro
 275 280 285
 25 Glu Leu Gly Asp Tyr Arg Glu Leu Val Leu Asp Cys Arg Phe Ala Pro
 290 295 300

37 / 102

Lys Arg Arg Arg Arg Gly Ala Pro Glu Gly Gly Gln Pro Tyr Pro Val
 305 310 315 320
 Leu Arg Val Ala His Ser Ala Pro Val Gly Ala Gln Leu Ala Thr Glu
 325 330 335
 5 Leu Ser Ile Ala Glu Gly Gln Glu Val Leu Phe Gly Val Phe Val Thr
 340 345 350
 Gly Lys Asp Gly Gly Pro Gly Val Gly Pro Asn Ser Val Val Cys Ala
 355 360 365
 Phe Pro Ile Asp Leu Leu Asp Thr Leu Ile Asp Glu Gly Val Glu Arg
 370 375 380
 10 Cys Cys Glu Ser Pro Val His Pro Gly Leu Arg Arg Gly Leu Asp Phe
 385 390 395 400
 Phe Gln Ser Pro Ser Phe Cys Pro Asn Pro Pro Gly Leu Glu Ala Leu
 405 410 415
 Ser Pro Asn Thr Ser Cys Arg His Phe Pro Leu Leu Val Ser Ser Ser
 420 425 430
 Phe Ser Arg Val Asp Leu Phe Asn Gly Leu Leu Gly Pro Val Gln Val
 435 440 445
 15 Thr Ala Leu Tyr Val Thr Arg Leu Asp Asn Val Thr Val Ala His Met
 450 455 460
 Gly Thr Met Asp Gly Arg Ile Leu Gln Val Glu Leu Val Arg Ser Leu
 465 470 475 480
 Asn Tyr Leu Leu Tyr Val Ser Asn Phe Ser Leu Gly Asp Ser Gly Gln
 485 490 495
 20 Pro Val Gln Arg Asp Val Ser Arg Leu Gly Asp His Leu Leu Phe Ala
 500 505 510
 Ser Gly Asp Gln Val Phe Gln Val Pro Ile Gln Gly Pro Gly Cys Arg
 515 520 525
 His Phe Leu Thr Cys Gly Arg Cys Leu Arg Ala Trp His Phe Met Gly
 530 535 540
 25 Cys Gly Trp Cys Gly Asn Met Cys Gly Gln Gln Lys Glu Cys Pro Gly

	545				550					555					560	
	Ser	Trp	Gln	Gln	Asp	His	Cys	Pro	Pro	Lys	Leu	Thr	Glu	Phe	His	Pro
					565					570					575	
5	His	Ser	Gly	Pro	Leu	Arg	Gly	Ser	Thr	Arg	Leu	Thr	Leu	Cys	Gly	Ser
				580					585					590		
	Asn	Phe	Tyr	Leu	His	Pro	Ser	Gly	Leu	Val	Pro	Glu	Gly	Thr	His	Gln
			595					600					605			
	Val	Thr	Val	Gly	Gln	Ser	Pro	Cys	Arg	Pro	Leu	Pro	Lys	Asp	Ser	Ser
		610					615					620				
10	Lys	Leu	Arg	Pro	Val	Pro	Arg	Lys	Asp	Phe	Val	Glu	Glu	Phe	Glu	Cys
	625					630					635					640
	Glu	Leu	Glu	Pro	Leu	Gly	Thr	Gln	Ala	Val	Gly	Pro	Thr	Asn	Val	Ser
					645					650					655	
	Leu	Thr	Val	Thr	Asn	Met	Pro	Pro	Gly	Lys	His	Phe	Arg	Val	Asp	Gly
				660					665					670		
	Thr	Ser	Val	Leu	Arg	Gly	Phe	Ser	Phe	Met	Glu	Pro	Val	Leu	Ile	Ala
			675					680					685			
15	Val	Gln	Pro	Leu	Phe	Gly	Pro	Arg	Ala	Gly	Gly	Thr	Cys	Leu	Thr	Leu
		690					695					700				
	Glu	Gly	Gln	Ser	Leu	Ser	Val	Gly	Thr	Ser	Arg	Ala	Val	Leu	Val	Asn
	705					710					715					720
	Gly	Thr	Glu	Cys	Leu	Leu	Ala	Arg	Val	Ser	Glu	Gly	Gln	Leu	Leu	Cys
					725					730					735	
20	Ala	Thr	Pro	Pro	Gly	Ala	Thr	Val	Ala	Ser	Val	Pro	Leu	Ser	Leu	Gln
				740					745					750		
	Val	Gly	Gly	Ala	Gln	Val	Pro	Gly	Ser	Trp	Thr	Phe	Gln	Tyr	Arg	Glu
			755					760					765			
	Asp	Pro	Val	Val	Leu	Ser	Ile	Ser	Pro	Asn	Cys	Gly	Tyr	Ile	Asn	Ser
		770					775					780				
	His	Ile	Thr	Ile	Cys	Gly	Gln	His	Leu	Thr	Ser	Ala	Trp	His	Leu	Val
	785					790					795					800

39 / 102

Leu Ser Phe His Asp Gly Leu Arg Ala Val Glu Ser Arg Cys Glu Arg
 805 810 815
 Gln Leu Pro Glu Gln Gln Leu Cys Arg Leu Pro Glu Tyr Val Val Arg
 820 825 830
 5 Asp Pro Gln Gly Trp Val Ala Gly Asn Leu Ser Ala Arg Gly Asp Gly
 835 840 845
 Ala Ala Gly Phe Thr Leu Pro Gly Phe Arg Phe Leu Pro Pro Pro His
 850 855 860
 Pro Pro Ser Ala Asn Leu Val Pro Leu Lys Pro Glu Glu His Ala Ile
 865 870 875 880
 10 Lys Phe Glu Tyr Ile Gly Leu Gly Ala Val Ala Asp Cys Val Gly Ile
 885 890 895
 Asn Val Thr Val Gly Gly Glu Ser Cys Gln His Glu Phe Arg Gly Asp
 900 905 910
 Met Val Val Cys Pro Leu Pro Pro Ser Leu Gln Leu Gly Gln Asp Gly
 915 920 925
 15 Ala Pro Leu Gln Val Cys Val Asp Gly Glu Cys His Ile Leu Gly Arg
 930 935 940
 Val Val Arg Pro Gly Pro Asp Gly Val Pro Gln Ser Thr Leu Leu Gly
 945 950 955 960
 Ile Leu Leu Pro Leu Leu Leu Val Ala Ala Leu Ala Thr Ala Leu
 965 970 975
 Val Phe Ser Tyr Trp Trp Arg Arg Lys Gln Leu Val Leu Pro Pro Asn
 980 985 990
 20 Leu Asn Asp Leu Ala Ser Leu Asp Gln Thr Ala Gly Ala Thr Pro Leu
 995 1000 1005
 Pro Ile Leu Tyr Ser Gly Ser Asp Tyr Arg Ser Gly Leu Ala Leu
 1010 1015 1020
 Pro Ala Ile Asp Gly Leu Asp Ser Thr Thr Cys Val His Gly Ala
 1025 1030 1035
 25 Ser Phe Ser Asp Ser Glu Asp Glu Ser Cys Val Pro Leu Leu Arg
 1040 1045 1050

Lys Glu Ser Ile Gln Leu Arg Asp Leu Asp Ser Ala Leu Leu Ala
 1055 1060 1065
 Glu Val Lys Asp Val Leu Ile Pro His Glu Arg Val Val Thr His
 1070 1075 1080
 Ser Asp Arg Val Ile Gly Lys Gly His Phe Gly Val Val Tyr His
 1085 1090 1095
 Gly Glu Tyr Ile Asp Gln Ala Gln Asn Arg Ile Gln Cys Ala Ile
 1100 1105 1110
 Lys Ser Leu Ser Arg Ile Thr Glu Met Gln Gln Val Glu Ala Phe
 1115 1120 1125
 Leu Arg Glu Gly Leu Leu Met Arg Gly Leu Asn His Pro Asn Val
 1130 1135 1140
 Leu Ala Leu Ile Gly Ile Met Leu Pro Pro Glu Gly Leu Pro His
 1145 1150 1155
 Val Leu Leu Pro Tyr Met Cys His Gly Asp Leu Leu Gln Phe Ile
 1160 1165 1170
 Arg Ser Pro Gln Arg Asn Pro Thr Val Lys Asp Leu Ile Ser Phe
 1175 1180 1185
 Gly Leu Gln Val Ala Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Glu Gln Lys
 1190 1195 1200
 Phe Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asp Glu
 1205 1210 1215
 Ser Phe Thr Val Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile
 1220 1225 1230
 Leu Asp Arg Glu Tyr Tyr Ser Val Gln Gln His Arg His Ala Arg
 1235 1240 1245
 Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Leu Gln Thr Tyr Arg
 1250 1255 1260
 Phe Thr Thr Lys Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp
 1265 1270 1275
 Glu Leu Leu Thr Arg Gly Ala Pro Pro Tyr Arg His Ile Asp Pro
 1280 1285 1290

5

Phe Asp Leu Thr His Phe Leu Ala Gln Gly Arg Arg Leu Pro Gln
1295 1300 1305
Pro Glu Tyr Cys Pro Asp Ser Leu Tyr Gln Val Met Gln Gln Cys
1310 1315 1320
Trp Glu Ala Asp Pro Ala Val Arg Pro Thr Phe Arg Val Leu Val
1325 1330 1335
Gly Glu Val Glu Gln Ile Val Ser Ala Leu Leu Gly Asp His Tyr
1340 1345 1350
Val Gln Leu Pro Ala Thr Tyr Met Asn Leu Gly Pro Ser Thr Ser
1355 1360 1365
His Glu Met Asn Val Arg Pro Glu Gln Pro Gln Phe Ser Pro Met
1370 1375 1380
Pro Gly Asn Val Arg Arg Pro Arg Pro Leu Ser Glu Pro Pro Arg
1385 1390 1395
Pro Thr
1400

10

<210> 46
<211> 4720
<212> ADN
<213> Mus musculus

15

<220>
<221> CDS
<222> (257)..(4393)

20

<400> 46
gctgtagcag cggcagctag aagcagcagc tggggcccct ggtgaggtga tcgtgccatt 60
gccgtgtccg tgggtccaca gccaggtgct cagaccacaa gccagagaga aaggttgggt 120
ttgccagggga ccagggcagg ggggcagctg cccaggagct ttcagtaccg ctgcgtaaag 180
ctggtctcag ctccggaccct gagtctgggt cgatcaagtc ctggaccttc tgggattccc 240
aaggggcccc agctca atg ggg ctg cct ctg ccg ctg ctt caa tcc tct ctt 292
Met Gly Leu Pro Leu Pro Leu Leu Gln Ser Ser Leu
1 5 10
ctg cta atg ctt ctt ttg cgg ctg tgg gcg gcg tcc acc aac ctg aac 340
Leu Leu Met Leu Leu Leu Arg Leu Ser Ala Ala Ser Thr Asn Leu Asn
15 20 25
tgg cag tgc cca cga ata ccc tac gca gcc tcc cga gac ttc agt gtc 388
Trp Gln Cys Pro Arg Ile Pro Tyr Ala Ala Ser Arg Asp Phe Ser Val

25

187

	30	35	40	
	aag tac gtg gtc ccc agc ttc tcc gcg ggg ggc cgg gta cag gcc acc	436		
	Lys Tyr Val Val Pro Ser Phe Ser Ala Gly Gly Arg Val Gln Ala Thr			
	45 50 55 60			
5	gca gcc tac gag gac agt aca aat agt gcg gtg ttt gtg gcc aca cgc	484		
	Ala Ala Tyr Glu Asp Ser Thr Asn Ser Ala Val Phe Val Ala Thr Arg			
	65 70 75			
	aat cac ctg cac gtg ctt ggg cct gac ctg cag ttc ata gag aac ctg	532		
	Asn His Leu His Val Leu Gly Pro Asp Leu Gln Phe Ile Glu Asn Leu			
	80 85 90			
	acc act ggc cct atc ggg aac cct ggc tgc cag act tgt gcg agc tgt	580		
	Thr Thr Gly Pro Ile Gly Asn Pro Gly Cys Gln Thr Cys Ala Ser Cys			
	95 100 105			
	ggc cca ggc cct cat gga cca cca aag gac aca gac aca ctg gtg cta	628		
	Gly Pro Gly Pro His Gly Pro Pro Lys Asp Thr Asp Thr Leu Val Leu			
	110 115 120			
10	gtg atg gag cca ggt ttg cca gcc ctg gtc agc tgt ggc tca acc cta	676		
	Val Met Glu Pro Gly Leu Pro Ala Leu Val Ser Cys Gly Ser Thr Leu			
	125 130 135 140			
	cag ggc cgc tgc ttc ctg cat gag ctg gag cct cgg ggg aaa gcc ctg	724		
	Gln Gly Arg Cys Phe Leu His Glu Leu Glu Pro Arg Gly Lys Ala Leu			
	145 150 155			
	cac tta gca gct cca gcc tgc cta ttc tca gca aac aat aac aag cct	772		
	His Leu Ala Ala Pro Ala Cys Leu Phe Ser Ala Asn Asn Asn Lys Pro			
	160 165 170			
15	gag gcc tgc acg gac tgt gtg gct agc ccc ctg ggc act cgt gtg act	820		
	Glu Ala Cys Thr Asp Cys Val Ala Ser Pro Leu Gly Thr Arg Val Thr			
	175 180 185			
	gtg gtg gag cag ggg cat gct tcc tac ttc tat gtg gca tct tcg cta	868		
	Val Val Glu Gln Gly His Ala Ser Tyr Phe Tyr Val Ala Ser Ser Leu			
	190 195 200			
	gac cca gag ttg gcc gct agc ttt agc ccc cgc tcg gtg tcc atc cgt	916		
	Asp Pro Glu Leu Ala Ala Ser Phe Ser Pro Arg Ser Val Ser Ile Arg			
	205 210 215 220			
	cgt cta aag tct gat act tct gga ttc caa cca ggt ttt ccg tcg ctg	964		
	Arg Leu Lys Ser Asp Thr Ser Gly Phe Gln Pro Gly Phe Pro Ser Leu			
	225 230 235			
20	tcg gtg ctg ccc aaa tat ttg gcc tcc tac ctc atc aaa tat gtg tac	1012		
	Ser Val Leu Pro Lys Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Ile Lys Tyr Val Tyr			
	240 245 250			
	agc ttc cac tcg ggg gat ttt gtc tac ttt ctg act gtc cag ccc atc	1060		
	Ser Phe His Ser Gly Asp Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val Gln Pro Ile			
	255 260 265			
	agt gtc aca agc cct ccc agt gcc ttg cat aca cgt ctg gtc cgg ctc	1108		
	Ser Val Thr Ser Pro Pro Ser Ala Leu His Thr Arg Leu Val Arg Leu			
	270 275 280			
25	aat gct gta gag cca gag att ggt gac tac cgg gag ctg gtc ttg gac	1156		

	Asn	Ala	Val	Glu	Pro	Glu	Ile	Gly	Asp	Tyr	Arg	Glu	Leu	Val	Leu	Asp	
	285					290					295					300	
	tgt	cat	ttt	gca	cct	aaa	cgc	cgg	cgc	cgt	gga	gcc	ccg	gag	ggc	aca	1204
	Cys	His	Phe	Ala	Pro	Lys	Arg	Arg	Arg	Arg	Gly	Ala	Pro	Glu	Gly	Thr	
					305					310					315		
5	cag	ccc	tac	cca	gtg	ctt	cag	gca	gcc	cac	tct	gct	cca	gtg	gat	gcc	1252
	Gln	Pro	Tyr	Pro	Val	Leu	Gln	Ala	Ala	His	Ser	Ala	Pro	Val	Asp	Ala	
				320					325					330			
	aaa	ctg	gct	gtg	gaa	ctg	agc	att	tca	gag	ggc	cag	gaa	gtg	ctt	ttt	1300
	Lys	Leu	Ala	Val	Glu	Leu	Ser	Ile	Ser	Glu	Gly	Gln	Glu	Val	Leu	Phe	
			335					340					345				
	ggg	gtc	ttt	gtg	acc	gtc	aag	gat	ggg	tct	ggc	atg	ggg	ccc	aac		1348
	Gly	Val	Phe	Val	Thr	Val	Lys	Asp	Gly	Gly	Ser	Gly	Met	Gly	Pro	Asn	
		350					355				360						
	tct	gtt	gta	tgt	gcc	ttc	ccc	att	tac	cac	ctg	aac	atc	ctg	att	gaa	1396
	Ser	Val	Val	Cys	Ala	Phe	Pro	Ile	Tyr	His	Leu	Asn	Ile	Leu	Ile	Glu	
					370						375					380	
10	gag	ggg	gtc	gaa	tat	tgc	tgt	cac	tct	tca	aat	tct	tct	tcc	ctg	ttg	1444
	Glu	Gly	Val	Glu	Tyr	Cys	Cys	His	Ser	Ser	Asn	Ser	Ser	Ser	Leu	Leu	
					385					390					395		
	tcg	aga	ggc	ctt	gac	ttc	ttc	cag	acg	ccc	agt	ttt	tgt	cct	aat	ccg	1492
	Ser	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Phe	Gln	Thr	Pro	Ser	Phe	Cys	Pro	Asn	Pro	
				400				405						410			
	cct	ggg	gga	gag	gcc	tcc	ggc	ccc	agc	tcc	cgt	tgc	cac	tac	ttc	cct	1540
	Pro	Gly	Gly	Glu	Ala	Ser	Gly	Pro	Ser	Ser	Arg	Cys	His	Tyr	Phe	Pro	
			415				420						425				
	ttg	atg	gtc	cac	gct	agc	ttc	acc	cgt	gtg	gac	ctc	ttc	aat	gga	ctg	1588
	Leu	Met	Val	His	Ala	Ser	Phe	Thr	Arg	Val	Asp	Leu	Phe	Asn	Gly	Leu	
		430					435					440					
15	tta	gga	tca	gtg	aag	gtc	acc	gca	ctg	cat	gtg	aca	cgt	ctt	ggc	aat	1636
	Leu	Gly	Ser	Val	Lys	Val	Thr	Ala	Leu	His	Val	Thr	Arg	Leu	Gly	Asn	
		445			450						455				460		
	gtt	aca	gtg	gcc	cac	atg	ggc	act	gtg	gat	ggg	cgt	gtc	cta	cag	gtg	1684
	Val	Thr	Val	Ala	His	Met	Gly	Thr	Val	Asp	Gly	Arg	Val	Leu	Gln	Val	
				465					470						475		
	gag	ata	gcc	agg	tca	ctc	aac	tac	ctg	ctg	tat	gtg	tcc	aac	ttc	tcc	1732
	Glu	Ile	Ala	Arg	Ser	Leu	Asn	Tyr	Leu	Leu	Tyr	Val	Ser	Asn	Phe	Ser	
			480						485					490			
20	ctg	ggc	agc	agt	gga	cag	cct	ggt	cat	cgg	gat	gtc	agc	cgc	ctc	ggg	1780
	Leu	Gly	Ser	Ser	Gly	Gln	Pro	Val	His	Arg	Asp	Val	Ser	Arg	Leu	Gly	
			495				500						505				
	aat	gac	cta	ctc	ttt	gcc	tct	ggg	gac	cag	gtc	ttc	aag	gtg	ccc	atc	1828
	Asn	Asp	Leu	Leu	Phe	Ala	Ser	Gly	Asp	Gln	Val	Phe	Lys	Val	Pro	Ile	
		510					515					520					
	cag	ggc	cct	ggc	tgt	cgt	cat	ttt	ctc	acc	tgt	tgg	cgt	tgc	ctg	aga	1876
	Gln	Gly	Pro	Gly	Cys	Arg	His	Phe	Leu	Thr	Cys	Trp	Arg	Cys	Leu	Arg	
		525				530					535					540	

189

5		gca cag cgc ttc atg gga tgt ggc tgg tgt ggg gac cgg tgt gac cgg	1924
		Ala Gln Arg Phe Met Gly Cys Gly Trp Cys Gly Asp Arg Cys Asp Arg	
		545 550 555	
		cag aag gag tgt cct ggc tcc tgg caa cag gac cac tgt ccg cct gag	1972
		Gln Lys Glu Cys Pro Gly Ser Trp Gln Asp His Cys Pro Glu	
10		560 565 570	
		atc agt gag ttc tat cct cac agc ggg cct cta agg ggc act acg agg	2020
		Ile Ser Glu Phe Tyr Pro His Ser Gly Pro Leu Arg Gly Thr Thr Arg	
		575 580 585	
		ctc acc ctt tgt ggc tcc aac ttc tac ctg cga cct gat gat gtc gta	2068
15		Leu Thr Leu Cys Gly Ser Asn Phe Tyr Leu Arg Pro Asp Asp Val Val	
		590 595 600	
		cct gag gga aca cac cag atc acc gtg ggc caa agt ccc tgc cga ctg	2116
		Pro Glu Gly Thr His Gln Ile Thr Val Gly Gln Ser Pro Cys Arg Leu	
		605 610 615 620	
20		ctg cct aag gac tct tca agc cct agg cca ggg tcc ctc aag gaa ttc	2164
		Leu Pro Lys Asp Ser Ser Ser Pro Arg Pro Gly Ser Leu Lys Glu Phe	
		625 630 635	
		ata cag gaa ctt gaa tgt gag ctg gag ccc ctg gtc acc cag gca gtg	2212
		Ile Gln Glu Leu Glu Cys Glu Leu Glu Pro Leu Val Thr Gln Ala Val	
25		640 645 650	
		ggg act aca aac atc agc ctt gtc atc acc aac atg cca gca ggc aag	2260
		Gly Thr Thr Asn Ile Ser Leu Val Ile Thr Asn Met Pro Ala Gly Lys	
		655 660 665	
		cac ttc cga gtg gaa ggc atc tct gta cag gaa ggc ttc tct ttc gtg	2308
30		His Phe Arg Val Glu Gly Ile Ser Val Gln Glu Gly Phe Ser Phe Val	
		670 675 680	
		gag cca gtg ctg aca tca ata aaa cct gac ttt ggc ccg cgg gct ggg	2356
		Glu Pro Val Leu Thr Ser Ile Lys Pro Asp Phe Gly Pro Arg Ala Gly	
		685 690 695 700	
35		ggg act tat ctc acc ctc gaa ggc cag agc ctg tct att gcc acc agc	2404
		Gly Thr Tyr Leu Thr Leu Glu Gly Gln Ser Leu Ser Ile Ala Thr Ser	
		705 710 715	
		cga gct gcg ctg gtc aat gga acc cag tgc cgg ctg gaa cag gtc aat	2452
		Arg Ala Ala Leu Val Asn Gly Thr Gln Cys Arg Leu Glu Gln Val Asn	
40		720 725 730	
		gag gag cag atc tta tgt gtc acg cct cct gga gct ggc acg gcc agg	2500
		Glu Glu Gln Ile Leu Cys Val Thr Pro Pro Gly Ala Gly Thr Ala Arg	
		735 740 745	
		gtc ccc ctt cat ctg cag ata ggg ggt gct gag gtg cct ggc tcc tgg	2548
45		Val Pro Leu His Leu Gln Ile Gly Gly Ala Glu Val Pro Gly Ser Trp	
		750 755 760	
		acc ttt cac tac aag gaa gac cct att gtg ttg gac atc agt ccc aag	2596
		Thr Phe His Tyr Lys Glu Asp Pro Ile Val Leu Asp Ile Ser Pro Lys	
		765 770 775 780	
50		tgt ggc tac agt ggc tcc cac atc atg atc cat ggc cag cat ctg act	2644
		Cys Gly Tyr Ser Gly Ser His Ile Met Ile His Gly Gln His Leu Thr	
55		785 790 795	

190

	tca gca tgg cac ttc acg cta tca ttc cat gat gga caa agt aca gtg	2692
	Ser Ala Trp His Phe Thr Leu Ser Phe His Asp Gly Gln Ser Thr Val	
	800 805 810	
	gag agc agg tgt gcg ggg cag ttt gtg gaa caa cag cag cgt cga tgt	2740
	Glu Ser Arg Cys Ala Gly Gln Phe Val Glu Gln Gln Gln Arg Arg Cys	
	815 820 825	
5	cgc ctg cct gaa tat gtg gtc cga aac cct cag ggg tgg gca aca ggg	2788
	Arg Leu Pro Glu Tyr Val Val Arg Asn Pro Gln Gly Trp Ala Thr Gly	
	830 835 840	
	aat ctg agc gtc tgg ggt gat gga gca gct ggc ttc aca ctg cct ggt	2836
	Asn Leu Ser Val Trp Gly Asp Gly Ala Ala Gly Phe Thr Leu Pro Gly	
	845 850 855 860	
	ttt cgc ttc ctg ccc cca ccc agt cca ctc aga gct ggc ctg gtt gag	2884
	Phe Arg Phe Leu Pro Pro Pro Ser Pro Leu Arg Ala Gly Leu Val Glu	
	865 870 875	
	ttg aaa cct gaa gaa cat tca gtt aaa gtt gag tat gtc ggg ctg ggc	2932
	Leu Lys Pro Glu Glu His Ser Val Lys Val Glu Tyr Val Gly Leu Gly	
	880 885 890	
10	gct gtg gca gac tgt gtg act gtg aac atg acc gtg ggt ggt gag gtc	2980
	Ala Val Ala Asp Cys Val Thr Val Asn Met Thr Val Gly Gly Glu Val	
	895 900 905	
	tgc caa cat gag ctc cgg ggg gat gtg gtg atc tgc ccc ctg ccc cct	3028
	Cys Gln His Glu Leu Arg Gly Asp Val Val Ile Cys Pro Leu Pro Pro	
	910 915 920	
	tcc ctg caa ctt ggc aag gat ggt gtc cca ttg cag gtc tgt gta gac	3076
	Ser Leu Gln Leu Gly Lys Asp Gly Val Pro Leu Gln Val Cys Val Asp	
	925 930 935 940	
15	ggt ggg tgt cac atc ctg agc caa gtg gtt cgc tca agc cca ggc agg	3124
	Gly Gly Cys His Ile Leu Ser Gln Val Val Arg Ser Ser Pro Gly Arg	
	945 950 955	
	gcc tca cag agg ata ctc ctt att gct ctt ctg gtc ttg atc ctg ctt	3172
	Ala Ser Gln Arg Ile Leu Leu Ile Ala Leu Leu Val Leu Ile Leu Leu	
	960 965 970	
	gtg gct gtg ctg gcc gtt gcc ctg atc ttt aac tcc cga aga cgg aaa	3220
	Val Ala Val Leu Ala Val Ala Leu Ile Phe Asn Ser Arg Arg Arg Lys	
	975 980 985	
	aag cag cta ggt gct cac tcc ctc tcc cca aca aca ctc tct gac atc	3268
	Lys Gln Leu Gly Ala His Ser Leu Ser Pro Thr Thr Leu Ser Asp Ile	
	990 995 1000	
20	aac gat aca gct tcc ggg gct ccg aac cat gaa gaa tcg tca gag	3313
	Asn Asp Thr Ala Ser Gly Ala Pro Asn His Glu Glu Ser Ser Glu	
	1005 1010 1015	
	agt agg gat ggg aca agt gtc cca ctg ctg cgg aca gag tct atc	3358
	Ser Arg Asp Gly Thr Ser Val Pro Leu Leu Arg Thr Glu Ser Ile	
	1020 1025 1030	
	cgg ctc cag gat ctg gac agg atg ctc cta gct gag gtc aag gat	3403
	Arg Leu Gln Asp Leu Asp Arg Met Leu Leu Ala Glu Val Lys Asp	

193

48 / 102

Asp Ser Thr Asn Ser Ala Val Phe Val Ala Thr Arg Asn His Leu His
65 70 75 80

Val Leu Gly Pro Asp Leu Gln Phe Ile Glu Asn Leu Thr Thr Gly Pro
85 90 95

5 Ile Gly Asn Pro Gly Cys Gln Thr Cys Ala Ser Cys Gly Pro Gly Pro
100 105 110

His Gly Pro Pro Lys Asp Thr Asp Thr Leu Val Leu Val Met Glu Pro
115 120 125

Gly Leu Pro Ala Leu Val Ser Cys Gly Ser Thr Leu Gln Gly Arg Cys
130 135 140

10 Phe Leu His Glu Leu Glu Pro Arg Gly Lys Ala Leu His Leu Ala Ala
145 150 155 160

Pro Ala Cys Leu Phe Ser Ala Asn Asn Asn Lys Pro Glu Ala Cys Thr
165 170 175

Asp Cys Val Ala Ser Pro Leu Gly Thr Arg Val Thr Val Val Glu Gln
180 185 190

Gly His Ala Ser Tyr Phe Tyr Val Ala Ser Ser Leu Asp Pro Glu Leu
195 200 205

15 Ala Ala Ser Phe Ser Pro Arg Ser Val Ser Ile Arg Arg Leu Lys Ser
210 215 220

Asp Thr Ser Gly Phe Gln Pro Gly Phe Pro Ser Leu Ser Val Leu Pro
225 230 235 240

Lys Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Ile Lys Tyr Val Tyr Ser Phe His Ser
245 250 255

20 Gly Asp Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val Gln Pro Ile Ser Val Thr Ser
260 265 270

Pro Pro Ser Ala Leu His Thr Arg Leu Val Arg Leu Asn Ala Val Glu
275 280 285

Pro Glu Ile Gly Asp Tyr Arg Glu Leu Val Leu Asp Cys His Phe Ala
290 295 300

25 Pro Lys Arg Arg Arg Arg Gly Ala Pro Glu Gly Thr Gln Pro Tyr Pro
305 310 315 320

Val Leu Gln Ala Ala His Ser Ala Pro Val Asp Ala Lys Leu Ala Val
325 330 335

Glu Leu Ser Ile Ser Glu Gly Gln Glu Val Leu Phe Gly Val Phe Val
340 345 350

Thr Val Lys Asp Gly Gly Ser Gly Met Gly Pro Asn Ser Val Val Cys
355 360 365

Ala Phe Pro Ile Tyr His Leu Asn Ile Leu Ile Glu Glu Gly Val Glu
370 375 380

Tyr Cys Cys His Ser Ser Asn Ser Ser Ser Leu Leu Ser Arg Gly Leu
385 390 395 400

Asp Phe Phe Gln Thr Pro Ser Phe Cys Pro Asn Pro Pro Gly Gly Glu
405 410 415

Ala Ser Gly Pro Ser Ser Arg Cys His Tyr Phe Pro Leu Met Val His
420 425 430

Ala Ser Phe Thr Arg Val Asp Leu Phe Asn Gly Leu Leu Gly Ser Val
435 440 445

Lys Val Thr Ala Leu His Val Thr Arg Leu Gly Asn Val Thr Val Ala
450 455 460

His Met Gly Thr Val Asp Gly Arg Val Leu Gln Val Glu Ile Ala Arg
465 470 475 480

Ser Leu Asn Tyr Leu Leu Tyr Val Ser Asn Phe Ser Leu Gly Ser Ser
485 490 495

Gly Gln Pro Val His Arg Asp Val Ser Arg Leu Gly Asn Asp Leu Leu
500 505 510

Phe Ala Ser Gly Asp Gln Val Phe Lys Val Pro Ile Gln Gly Pro Gly
515 520 525

Cys Arg His Phe Leu Thr Cys Trp Arg Cys Leu Arg Ala Gln Arg Phe
530 535 540

Met Gly Cys Gly Trp Cys Gly Asp Arg Cys Asp Arg Gln Lys Glu Cys
545 550 555 560

Pro Gly Ser Trp Gln Gln Asp His Cys Pro Pro Glu Ile Ser Glu Phe
565 570 575

105

5 Tyr Pro His Ser Gly Pro Leu Arg Gly Thr Thr Arg Leu Thr Leu Cys
580 585 590

Gly Ser Asn Phe Tyr Leu Arg Pro Asp Asp Val Val Pro Glu Gly Thr
595 600 605

5 His Gln Ile Thr Val Gly Gln Ser Pro Cys Arg Leu Leu Pro Lys Asp
610 615 620

Ser Ser Ser Pro Arg Pro Gly Ser Leu Lys Glu Phe Ile Gln Glu Leu
625 630 635 640

Glu Cys Glu Leu Glu Pro Leu Val Thr Gln Ala Val Gly Thr Thr Asn
645 650 655

10 Ile Ser Leu Val Ile Thr Asn Met Pro Ala Gly Lys His Phe Arg Val
660 665 670

Glu Gly Ile Ser Val Gln Glu Gly Phe Ser Phe Val Glu Pro Val Leu
675 680 685

Thr Ser Ile Lys Pro Asp Phe Gly Pro Arg Ala Gly Gly Thr Tyr Leu
690 695 700

15 Thr Leu Glu Gly Gln Ser Leu Ser Ile Ala Thr Ser Arg Ala Ala Leu
705 710 715 720

val Asn Gly Thr Gln Cys Arg Leu Glu Gln val Asn Glu Glu Gln Ile
725 730 735

Leu Cys Val Thr Pro Pro Gly Ala Gly Thr Ala Arg Val Pro Leu His
740 745 750

Leu Gln Ile Gly Gly Ala Glu val Pro Gly Ser Trp Thr Phe His Tyr
755 760 765

20 Lys Glu Asp Pro Ile Val Leu Asp Ile Ser Pro Lys Cys Gly Tyr Ser
770 775 780

Gly Ser His Ile Met Ile His Gly Gln His Leu Thr Ser Ala Trp His
785 790 795 800

Phe Thr Leu Ser Phe His Asp Gly Gln Ser Thr val Glu Ser Arg Cys
805 810 815

25 Ala Gly Gln Phe Val Glu Gln Gln Gln Arg Arg Cys Arg Leu Pro Glu

51 / 102

820 825 830
 Tyr Val Val Arg Asn Pro Gln Gly Trp Ala Thr Gly Asn Leu Ser Val
 835 840 845
 5 Trp Gly Asp Gly Ala Ala Gly Phe Thr Leu Pro Gly Phe Arg Phe Leu
 850 855 860
 Pro Pro Pro Ser Pro Leu Arg Ala Gly Leu Val Glu Leu Lys Pro Glu
 865 870 875 880
 Glu His Ser Val Lys Val Glu Tyr Val Gly Leu Gly Ala Val Ala Asp
 885 890 895
 10 Cys Val Thr Val Asn Met Thr Val Gly Gly Glu Val Cys Gln His Glu
 900 905 910
 Leu Arg Gly Asp Val Val Ile Cys Pro Leu Pro Pro Ser Leu Gln Leu
 915 920 925
 Gly Lys Asp Gly Val Pro Leu Gln Val Cys Val Asp Gly Gly Cys His
 930 935 940
 Ile Leu Ser Gln Val Val Arg Ser Ser Pro Gly Arg Ala Ser Gln Arg
 945 950 955 960
 15 Ile Leu Leu Ile Ala Leu Leu Val Leu Ile Leu Leu Val Ala Val Leu
 965 970 975
 Ala Val Ala Leu Ile Phe Asn Ser Arg Arg Arg Lys Lys Gln Leu Gly
 980 985 990
 Ala His Ser Leu Ser Pro Thr Thr Leu Ser Asp Ile Asn Asp Thr Ala
 995 1000 1005
 20 Ser Gly Ala Pro Asn His Glu Glu Ser Ser Glu Ser Arg Asp Gly
 1010 1015 1020
 Thr Ser Val Pro Leu Leu Arg Thr Glu Ser Ile Arg Leu Gln Asp
 1025 1030 1035
 Leu Asp Arg Met Leu Leu Ala Glu Val Lys Asp Val Leu Ile Pro
 1040 1045 1050
 25 His Glu Gln Val Val Ile His Thr Asp Gln Val Ile Gly Lys Gly
 1055 1060 1065

197

52 / 102

	His	Phe	Gly	Val	Val	Tyr	His	Gly	Glu	Tyr	Thr	Asp	Gly	Ala	Gln
		1070					1075					1080			
	Asn	Gln	Thr	His	Cys	Ala	Ile	Lys	Ser	Leu	Ser	Arg	Ile	Thr	Glu
		1085					1090					1095			
5	Val	Gln	Glu	Val	Glu	Ala	Phe	Leu	Arg	Glu	Gly	Leu	Leu	Met	Arg
		1100					1105					1110			
	Gly	Leu	His	His	Pro	Asn	Ile	Leu	Ala	Leu	Ile	Gly	Ile	Met	Leu
		1115					1120					1125			
	Pro	Pro	Glu	Gly	Leu	Pro	Arg	Val	Leu	Leu	Pro	Tyr	Met	Arg	His
		1130					1135					1140			
10	Gly	Asp	Leu	Leu	Arg	Phe	Ile	Arg	Ser	Pro	Gln	Arg	Asn	Pro	Thr
		1145					1150					1155			
	Val	Lys	Asp	Leu	Val	Ser	Phe	Gly	Leu	Gln	Val	Ala	Cys	Gly	Met
		1160					1165					1170			
	Glu	Tyr	Leu	Ala	Glu	Gln	Lys	Phe	Val	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala
		1175					1180					1185			
	Arg	Asn	Cys	Met	Leu	Asp	Glu	Ser	Phe	Thr	Val	Lys	Val	Ala	Asp
		1190					1195					1200			
15	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Gly	Val	Leu	Asp	Lys	Glu	Tyr	Tyr	Ser	Val
		1205					1210					1215			
	Arg	Gln	His	Arg	His	Ala	Arg	Leu	Pro	Val	Lys	Trp	Met	Ala	Leu
		1220					1225					1230			
	Glu	Ser	Leu	Gln	Thr	Tyr	Arg	Phe	Thr	Thr	Lys	Ser	Asp	Val	Trp
		1235					1240					1245			
20	Ser	Phe	Gly	Val	Leu	Leu	Trp	Glu	Leu	Leu	Thr	Arg	Gly	Ala	Pro
		1250					1255					1260			
	Pro	Tyr	Pro	His	Ile	Asp	Pro	Phe	Asp	Leu	Ser	His	Phe	Leu	Ala
		1265					1270					1275			
	Gln	Gly	Arg	Arg	Leu	Pro	Gln	Pro	Glu	Tyr	Cys	Pro	Asp	Ser	Leu
		1280					1285					1290			
25	Tyr	His	Val	Met	Leu	Arg	Cys	Trp	Glu	Ala	Asp	Pro	Ala	Ala	Arg
		1295					1300					1305			

	Pro Thr Phe Arg Ala Leu Val Leu Glu Val Lys Gln Val Val Ala	
	1310 1315 1320	
	Ser Leu Leu Gly Asp His Tyr Val Gln Leu Thr Ala Ala Tyr Val	
	1325 1330 1335	
	Asn Val Gly Pro Arg Ala Val Asp Asp Gly Ser Val Pro Pro Glu	
	1340 1345 1350	
5	Gln Val Gln Pro Ser Pro Gln His Cys Arg Ser Thr Ser Lys Pro	
	1355 1360 1365	
	Arg Pro Leu Ser Glu Pro Pro Leu Pro Thr	
	1370 1375	
	<210> 48	
	<211> 1413	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
10	<220>	
	<223> MOR07919 de cadena pesada	
	<220>	
	<221> CDS	
	<222> (1)..(1413)	
	<400> 48	
	atg aaa cac ctg tgg ttc ttc ctg ctg gtg gca gct ccc aga tgg	48
	Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp	
	1 5 10 15	
15	gtc ctg tcc cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa	96
	Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys	
	20 25 30	
	ccg ggc gaa agc ctg aaa att agc tgc aaa ggt tcc gga tat tcc ttt	144
	Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe	
	35 40 45	
	act aat tat tgg att tct tgg gtg cgc cag atg cct ggg aag ggt ctc	192
	Thr Asn Tyr Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu	
	50 55 60	
	gag tgg atg ggc ttt atc tat ccg gat gat agc tat acc cgt tat tct	240
	Glu Trp Met Gly Phe Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser	
	65 70 75 80	
20	ccg agc ttt cag ggc cag gtg acc att agc gcg gat aaa agc att agc	288
	Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser	
	85 90 95	
	acc gcg tat ctt caa tgg agc agc ctg aaa gcg agc gat acg gcc atg	336
	Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met	
	100 105 110	

5	tat	tat	tgc	gcg	cgt	ttt	tct	tat	cgt	cat	tat	ctt	gat	atg	gat	gat	384
	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Phe	Ser	Tyr	Arg	His	Tyr	Leu	Asp	Met	Asp	Asp	
			115					120					125				
	cat	tgg	ggc	caa	ggc	acc	ctg	gtg	acg	gtt	agc	tca	gcc	tcc	acc	aag	432
	His	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	
10		130					135					140					
	ggt	cca	tcg	gtc	ttc	ccc	ctg	gca	ccc	tcc	tcc	aag	agc	acc	tct	ggg	480
	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	
		145				150					155					160	
	ggc	aca	gcg	gcc	ctg	ggc	tgc	ctg	gtc	aag	gac	tac	ttc	ccc	gaa	ccg	528
15	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	
					165					170					175		
	gtg	acg	gtg	tcg	tgg	aac	tca	ggc	gcc	ctg	acc	agc	ggc	gtg	cac	acc	576
	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	
				180					185					190			
20	ttc	ccg	gct	gtc	cta	cag	tcc	tca	gga	ctc	tac	tcc	ctc	agc	agc	gtg	624
	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	
			195					200					205				
	gtg	acc	gtg	ccc	tcc	agc	agc	ttg	ggc	acc	cag	acc	tac	atc	tgc	aac	672
	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	
25		210				215						220					
	gtg	aat	cac	aag	ccc	agc	aac	acc	aag	gtg	gac	aag	aga	gtt	gag	ccc	720
	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	
		225				230					235				240		
	aaa	tct	tgt	gac	aaa	act	cac	aca	tgc	cca	ccg	tgc	cca	gca	cct	gaa	768
30	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	
					245					250					255		
	ctc	ctg	ggg	gga	ccg	tca	gtc	ttc	ctc	ttc	ccc	cca	aaa	ccc	aag	gac	816
	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	
				260					265					270			
35	acc	ctc	atg	atc	tcc	cgg	acc	cct	gag	gtc	aca	tgc	gtg	gtg	gtg	gac	864
	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	
			275					280					285				
	gtg	agc	cac	gaa	gac	cct	gag	gtc	aag	ttc	aac	tgg	tac	gtg	gac	ggc	912
	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	
40		290				295						300					
	gtg	gag	gtg	cat	aat	gcc	aag	aca	aag	ccg	cgg	gag	gag	cag	tac	aac	960
	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	
		305				310					315					320	
	agc	acg	tac	cgg	gtg	gtc	agc	gtc	ctc	acc	gtc	ctg	cac	cag	gac	tgg	1008
45	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	
					325					330					335		
	ctg	aat	ggc	aag	gag	tac	aag	tgc	aag	gtc	tcc	aac	aaa	gcc	ctc	cca	1056
	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	
				340				345						350			
50	gcc	ccc	atc	gag	aaa	acc	atc	tcc	aaa	gcc	aaa	ggg	cag	ccc	cga	gaa	1104
	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	
					355			360					365				

200

	cca	cag	gtg	tac	acc	ctg	ccc	cca	tcc	cgg	gag	gag	atg	acc	aag	aac	1152
	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	
		370					375					380					
	cag	gtc	agc	ctg	acc	tgc	ctg	gtc	aaa	ggc	ttc	tat	ccc	agc	gac	atc	1200
	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	
	385					390					395					400	
5	gcc	gtg	gag	tgg	gag	agc	aat	ggg	cag	ccg	gag	aac	aac	tac	aag	acc	1248
	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	
					405					410					415		
	acg	cct	ccc	gtg	ctg	gac	tcc	gac	ggc	tcc	ttc	ttc	ctc	tac	agc	aag	1296
	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	
				420					425					430			
	ctc	acc	gtg	gac	aag	agc	agg	tgg	cag	cag	ggg	aac	gtc	ttc	tca	tgc	1344
	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	
			435					440					445				
	tcc	gtg	atg	cat	gag	gct	ctg	cac	aac	cac	tac	acg	cag	aag	agc	ctc	1392
	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	
10		450					455					460					
	tcc	ctg	tct	ccg	ggt	aaa	tga										1413
	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys											
	465					470											
	<210>	49															
	<211>	470															
	<212>	PRT															
	<213>	Secuencia Artificial															
	<220>																
	<223>	Construcción Sintética															
15	<400>	49															
	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp	
	1				5					10					15		
	Val	Leu	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	
				20					25					30			
	Pro	Gly	Glu	Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	
			35					40					45				
20	Thr	Asn	Tyr	Trp	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	
		50					55					60					
	Glu	Trp	Met	Gly	Phe	Ile	Tyr	Pro	Asp	Asp	Ser	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ser	
	65					70					75					80	
	Pro	Ser	Phe	Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	
					85					90					95		

201

56 / 102

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

	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	
			355					360					365				
	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	
		370					375					380					
5	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	
	385					390					395					400	
	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	
					405					410					415		
	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	
				420					425					430			
	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	
		435						440					445				
10	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	
		450					455					460					
	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys											
	465					470											
	<210>	50															
	<211>	1401															
	<212>	ADN															
	<213>	Secuencia Artificial															
15	<220>																
	<223>	MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926 de cadena pesada															
	<220>																
	<221>	CDS															
	<222>	(1)..(1401)															
	<400>	50															
	atg	aaa	cac	ctg	tgg	ttc	ttc	ctc	ctg	ctg	gtg	gca	gct	ccc	aga	tgg	48
	Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp	
	1				5					10					15		
	gtc	ctg	tcc	cag	gtg	caa	ttg	gtg	gaa	agc	ggc	ggc	ggc	ctg	gtg	caa	96
	Val	Leu	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	
20				20					25					30			
	ccg	ggc	ggc	agc	ctg	cgt	ctg	agc	tgc	gcg	gcc	tcc	gga	ttt	acc	ttt	144
	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	
			35				40						45				
	aat	tct	tat	tct	atg	tct	tgg	gtg	cgc	caa	gcc	cct	ggg	aag	ggt	ctc	192
	Asn	Ser	Tyr	Ser	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	
		50					55					60					

5		gag tgg gtg agc tat atc tct tct cgt tct agc act acc tat tat gcg Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala 65 70 75 80	240
		gat agc gtg aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 85 90 95	288
		acc ctg tat ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val 100 105 110	336
		tat tat tgc gcg cgt ggt tat ttt cat ggt atg gat tat tgg ggc caa Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Phe His Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln 115 120 125	384
		ggc acc ctg gtg acg gtt agc tca gcc tcc acc aag ggt cca tcg gtc Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val 130 135 140	432
10		ttc ccc ctg gca ccc tcc tcc aag agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala 145 150 160	480
		ctg ggc tgc ctg gtc aag gac tac ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tcg Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser 165 170 175	528
		tgg aac tca ggc gcc ctg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val 180 185 190	576
		cta cag tcc tca gga ctc tac tcc ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro 195 200 205	624
		tcc agc agc ttg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aat cac aag Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys 210 215 220	672
15		ccc agc aac acc aag gtg gac aag aga gtt gag ccc aaa tct tgt gac Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp 225 230 235 240	720
		aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly 245 250 255	768
		ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile 260 265 270	816
		tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu 275 280 285	864
		gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His 290 295 300	912
20		aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgg Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg 305 310 315 320	960

	305		310		315		320	
	gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag							1008
	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		325		330		335	
5								
	gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag							1056
	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		340		345		350	
	aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac							1104
	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		355		360		365	
	acc ctg ccc cca tcc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg							1152
	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		370		375		380	
	acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg							1200
	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		385		390		395	400
10								
	gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg							1248
	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		405		410		415	
	ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac							1296
	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		420		425		430	
	aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat							1344
	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		435		440		445	
	gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg							1392
	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		450		455		460	
15								
	ggt aaa tga							1401
	Gly Lys							
	465							
	<210> 51							
	<211> 466							
	<212> PRT							
	<213> Secuencia Artificial							
	<220>							
	<223> Construcción Sintética							
20								
	<400> 51							
	Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp							
	1 5 10 15							
	Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln		20		25		30	
	Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe		35		40		45	
25								

205

60 / 102

	Asn	Ser	Tyr	Ser	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu
	50						55					60				
	Glu	Trp	Val	Ser	Tyr	Ile	Ser	Ser	Arg	Ser	Ser	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Ala
	65					70					75					80
5	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn
					85					90					95	
	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
				100					105					110		
	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Tyr	Phe	His	Gly	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
			115					120					125			
10	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
	130						135					140				
	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala
	145					150					155					160
	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
					165					170					175	
	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
				180					185					190		
15	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
			195					200					205			
	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys
	210						215					220				
	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
	225					230					235					240
20	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
					245					250					255	
	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
				260					265					270		
	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
			275					280					285			
25	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His

206

290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
465

<210> 52
<211> 702
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> MOR07919 de cadena ligera

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(702)

<400> 52
atg gcc tgg gct ctg ctg ctc ctc acc ctc ctc act cag ggc aca gga
Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly

207

62 / 102

	1	5	10	15	
	tcc tgg gct gat atc gaa ctg acc cag ccg cct tca gtg agc gtt gca				96
	Ser Trp Ala Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala				
		20	25	30	
	cca ggt cag acc gcg cgt atc tcg tgt agc ggc gat tct ctt ggt tct				144
	Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Ser				
		35	40	45	
5	aag tat gtt cat tgg tac cag cag aaa ccc ggg cag gcg cca gtt ctt				192
	Lys Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu				
		50	55	60	
	gtg att tat cgt gat aat aag cgt ccc tca ggc atc ccg gaa cgc ttt				240
	Val Ile Tyr Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe				
		65	70	75	
	agc gga tcc aac agc ggc aac acc gcg acc ctg acc att agc ggc act				288
	Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr				
		85	90	95	
10	cag gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tat gat gct act				336
	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ala Thr				
		100	105	110	
	gag ttt act tat gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtc cta ggt				384
	Glu Phe Thr Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly				
		115	120	125	
	cag ccc aag gct gcc ccc tcg gtc act ctg ttc ccg ccc tcc tct gag				432
	Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu				
		130	135	140	
	gag ctt caa gcc aac aag gcc aca ctg gtg tgt ctc ata agt gac ttc				480
	Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe				
		145	150	155	160
15	tac ccg gga gcc gtg aca gtg gcc tgg aag gca gat agc agc ccc gtc				528
	Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val				
		165	170	175	
	aag gcg gga gtg gag acc acc aca ccc tcc aaa caa agc aac aac aag				576
	Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys				
		180	185	190	
	tac gcg gcc agc agc tat ctg agc ctg acg cct gag cag tgg aag tcc				624
	Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser				
		195	200	205	
20	cac aga agc tac agc tgc cag gtc acg cat gaa ggg agc acc gtg gag				672
	His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu				
		210	215	220	
	aag aca gtg gcc cct aca gaa tgt tca tag				702
	Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser				
		225	230		
	<210> 53				
	<211> 233				
	<212> PRT				
	<213> Secuencia Artificial				

<220>
 <223> Construcción Sintética
 <400> 53

	Met	Ala	Trp	Ala	Leu	Leu	Leu	Leu	Thr	Leu	Leu	Thr	Gln	Gly	Thr	Gly
	1				5					10					15	
5	Ser	Trp	Ala	Asp	Ile	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ala
				20					25					30		
	Pro	Gly	Gln	Thr	Ala	Arg	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Asp	Ser	Leu	Gly	Ser
			35					40					45			
	Lys	Tyr	Val	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu
		50					55					60				
10	Val	Ile	Tyr	Arg	Asp	Asn	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe
	65					70					75				80	
	Ser	Gly	Ser	Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Thr
				85						90					95	
	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr	Asp	Ala	Thr
				100					105					110		
	Glu	Phe	Thr	Tyr	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly
			115					120					125			
15	Gln	Pro	Lys	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu
		130					135					140				
	Glu	Leu	Gln	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe
	145					150					155				160	
	Tyr	Pro	Gly	Ala	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Pro	Val
					165					170					175	
20	Lys	Ala	Gly	Val	Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys
				180					185					190		
	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Trp	Lys	Ser
			195					200					205			
	His	Arg	Ser	Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val	Glu
		210					215					220				
25	Lys	Thr	Val	Ala	Pro	Thr	Glu	Cys	Ser							

209

	225		230	
	<210>	54		
	<211>	708		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia Artificial		
5	<220>			
	<223>	MOR07692 de cadena ligera		
	<220>			
	<221>	CDS		
	<222>	(1)..(708)		
	<400>	54		
	atg gtg ttg cag acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct			48
	Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser			
	1 5 10 15			
	ggt gcc tac ggg gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc			96
	Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser			
10	20 25 30			
	ctg tct ccg ggc gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct			144
	Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser			
	35 40 45			
	gtt tct ttt gat tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca			192
	Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala			
	50 55 60			
	ccg cgt cta tta att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg			240
	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro			
	65 70 75 80			
15	gcg cgt ttt agc ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att			288
	Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile			
	85 90 95			
	agc agc ctg gaa cct gaa gac ttt gcg act tat tat tgc cag cag tat			336
	Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr			
	100 105 110			
	tat aat atg cct tat acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa			384
	Tyr Asn Met Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	115 120 125			
	cgt acg gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag			432
	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu			
20	130 135 140			
	cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc			480
	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe			
	145 150 155 160			
	tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa			528
	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln			
	165 170 175			
	tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc			576
	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser			

211

	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	
					165					170					175		
	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	
			180						185					190			
	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	
			195					200					205				
5	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	
		210					215					220					
	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
	225					230					235						
	<210>	56															
	<211>	708															
	<212>	ADN															
	<213>	Secuencia Artificial															
10	<220>																
	<223>	MOR07923	de	cadena	ligera												
	<220>																
	<221>	CDS															
	<222>	(1)..(708)															
	<400>	56															
	atg	gtg	ttg	cag	acc	cag	gtc	ttc	att	tct	ctg	ttg	ctc	tgg	atc	tct	48
	Met	Val	Leu	Gln	Thr	Gln	Val	Phe	Ile	Ser	Leu	Leu	Leu	Trp	Ile	Ser	
	1					5				10					15		
15	ggt	gcc	tac	ggg	gat	atc	gtg	ctg	acc	cag	agc	ccg	gcg	acc	ctg	agc	96
	Gly	Ala	Tyr	Gly	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	
				20					25					30			
	ctg	tct	ccg	ggc	gaa	cgt	gcg	acc	ctg	agc	tgc	aga	gcg	agc	cag	tct	144
	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	
			35				40						45				
	gtt	tct	ttt	gat	tat	ctg	ggt	tgg	tac	cag	cag	aaa	cca	ggt	caa	gca	192
	Val	Ser	Phe	Asp	Tyr	Leu	Gly	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	
		50					55					60					
	ccg	cgt	cta	tta	att	tat	ggt	gct	tct	aat	cgt	gca	act	ggg	gtc	ccg	240
20	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Val	Pro	
	65					70				75					80		
	gcg	cgt	ttt	agc	ggc	tct	gga	tcc	ggc	acg	gat	ttt	acc	ctg	acc	att	288
	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	
					85					90					95		
	agc	agc	ctg	gaa	cct	gaa	gac	ttt	gcg	acc	tat	tat	tgc	ttt	cag	tat	336
	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Phe	Gln	Tyr	
				100					105					110			

5	ctt att gtt cct ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa 384 Leu Ile Val Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys 115 120 125
	cgt acg gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag 432 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Ser Asp Glu 130 135 140
	cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc 480 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe 145 150 155 160
	tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa 528 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln 165 170 175
	tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc 576 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser 180 185 190
10	acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag 624 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu 195 200 205
	aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg 672 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser 210 215 220
	ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tag 708 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys 225 230 235
15	<210> 57 <211> 235 <212> PRT <213> Secuencia Artificial
	<220> <223> Construcción Sintética
	<400> 57
	Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser 1 5 10 15
	Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser 20 25 30
20	Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser 35 40 45
	Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala 50 55 60
	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro 65 70 75 80
25	

213

	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	
					85					90					95		
	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Phe	Gln	Tyr	
				100					105					110			
	Leu	Ile	Val	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	
5				115				120					125				
	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	
		130					135					140					
	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	
	145					150					155					160	
	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	
					165					170					175		
10	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	
				180					185					190			
	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	
			195					200					205				
	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	
		210					215					220					
15	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
	225					230					235						
	<210>	58															
	<211>	708															
	<212>	ADN															
	<213>	Secuencia Artificial															
	<220>																
	<223>	MOR07924	de	cadena	ligera												
	<220>																
20	<221>	CDS															
	<222>	(1)..(708)															
	<400>	58															
	atg	gtg	ttg	cag	acc	cag	gtc	ttc	att	tct	ctg	ttg	ctc	tgg	atc	tct	48
	Met	Val	Leu	Gln	Thr	Gln	Val	Phe	Ile	Ser	Leu	Leu	Leu	Trp	Ile	Ser	
	1					5				10					15		
	ggg	gcc	tac	ggg	gat	atc	gtg	ctg	acc	cag	agc	ccg	gcg	acc	ctg	agc	96
	Gly	Ala	Tyr	Gly	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	
				20					25					30			

	ctg tct ccg ggc gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct	144
	Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser	
	35 40 45	
	gtt tct ttt gat tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca	192
	Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala	
	50 55 60	
5	ccg cgt cta tta att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg	240
	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro	
	65 70 75 80	
	gcg cgt ttt agc ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att	288
	Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile	
	85 90 95	
	agc agc ctg gaa cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc cag cag tat	336
	Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr	
	100 105 110	
	aat att aat cct ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa	384
	Asn Ile Asn Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
	115 120 125	
10	cgt acg gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag	432
	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu	
	130 135 140	
	cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc	480
	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe	
	145 150 155 160	
	tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa	528
	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln	
	165 170 175	
15	tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc	576
	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser	
	180 185 190	
	acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag	624
	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu	
	195 200 205	
	aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg	672
	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser	
	210 215 220	
	ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tag	708
	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
	225 230 235	
20	<210> 59	
	<211> 235	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Construcción Sintética	
	<400> 59	

70 / 102

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

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

5 Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro
65 70 75 80

10 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
100 105 110

Asn Ile Asn Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

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

15 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

20 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220

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

<210> 60
<211> 708
<212> ADN

25

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> MOR07925 de cadena ligera

$\langle 220 \rangle$

<221> CDS

<222> (1) .. (708)

5

<400> 60

atg gta ttg cag acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct 48
Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

ggt gcc tac ggg gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc 96
Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

ctg tct ccg ggc gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct 144
Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

10

ggt tct ttt gat tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca 192
Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

ccg cgt cta tta att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg 240
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro
65 70 75 80

gcg cgt ttt agc ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att 288
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

agc agc ctg gaa cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ctt cag tat 336
 Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr
 100 105 110

15

t t t a a t c c t c c t c a t a c c t t t g g c c a g g g t a c g a a a g t t g a a a t t a a a 384
Phe Asn Pro Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

cgt acg gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag 432
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
130 135 140

cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc 480
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

20

tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa 528
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
165 170 175

tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc 576
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag 624
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
195 200 205

217

aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220

ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tag
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

672

708

5

<210> 61
<211> 235
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Construcción Sintética

<400> 61

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

10

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

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

15

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr
100 105 110

20

Phe Asn Pro Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

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

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

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

25

				40				45					50						
				att tct tgg gtg cgc cag atg cct ggg aag ggt ctc gag tgg atg ggc														248	
				Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly															
				55				60					65						
				ttt atc tat ccg gat gat agc tat acc cgt tat tct ccg agc ttt cag														296	
				Phe Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln															
				70				75					80						
5				ggc cag gtg acc att agc gcg gat aaa agc att agc acc gcg tat ctt														344	
				Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu														100	
				85				90					95						
				caa tgg agc agc ctg aaa gcg agc gat acg gcc atg tat tat tgc gcg														392	
				Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala														115	
				105				110											
				cgt ttt tct tat cgt cat tat ctt gat atg gat gat cat tgg ggc caa														440	
				Arg Phe Ser Tyr Arg His Tyr Leu Asp Met Asp Asp His Trp Gly Gln														130	
				120				125											
10				ggc acc ctg gtg acg gtt agc tca gcc tcc acc aag ggt cca tcg gtc														488	
				Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val														145	
				135				140											
				ttc ccc ctg gca ccc tcc tcc aag agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc														536	
				Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala														160	
				150				155											
				ctg ggc tgc ctg gtc aag gac tac ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tcg														584	
				Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Pro Val Thr Val Ser														180	
				165				170											
				tgg aac tca ggc gcc ctg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc														632	
				Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val														185	
				185				190											
15				cta cag tcc tca gga ctc tac tcc ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc														680	
				Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro														200	
				200				205											
				tcc agc agc ttg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aat cac aag														728	
				Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys														215	
				215				220											
				ccc agc aac acc aag gtg gac aag aga gtt gag ccc aaa tct tgt gac														776	
				Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp														230	
				230				235											
				aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga														824	
				Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly														245	
				245				250											
20				ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc														872	
				Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile														265	
				265				270											
				tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa														920	
				Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu														280	
				280				285											
				gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat														968	

223

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe
35 40 45

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

Glu Trp Met Gly Phe Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser
65 70 75 80

Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser
85 90 95

10 Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Ser Tyr Arg His Tyr Leu Asp Met Asp Asp
115 120 125

His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
130 135 140

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

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

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

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205

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

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

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
245 250 255

25 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

79 / 102

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 275 280 285
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 290 295 300
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 305 310 315
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 325 330 335
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 340 345 350
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 370 375 380
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 385 390 395 400
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 405 410 415
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 420 425 430
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 435 440 445
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 450 455 460
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470
 <210> 66
 <211> 1539
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> MOR7692, MOR7923, MOR7924, MOR7925 y MOR7926 de cadena pesada

725

80 / 102

<220>
<221> CDS
<222> (45)..(1445)

<400> 66

taatacgaact cactataggg agacccaagc tggctagcgc cacc atg aaa cac ctg 56
Met Lys His Leu
1

5 tgg ttc ttc ctc ctg ctg gtg gca gct ccc aga tgg gtc ctg tcc cag 104
Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp Val Leu Ser Gln
5 10 15 20

gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc agc 152
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
25 30 35

ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt aat tct tat tct 200
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Ser
40 45 50

10 atg tct tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg agc 248
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
55 60 65

tat atc tct tct cgt tct agc act acc tat tat gcg gat agc gtg aaa 296
Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
70 75 80

ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat ctg 344
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
85 90 95 100

caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc gcg 392
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
105 110 115

15 cgt ggt tat ttt cat ggt atg gat tat tgg ggc caa ggc acc ctg gtg 440
Arg Gly Tyr Phe His Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
120 125 130

acg gtt agc tca gcc tcc acc aag ggt cca tcg gtc ttc ccc ctg gca 488
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
135 140 145

ccc tcc tcc aag agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg 536
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
150 155 160

20 gtc aag gac tac ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tcg tgg aac tca ggc 584
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
165 170 175 180

gcc ctg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca 632
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
185 190 195

gga ctc tac tcc ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg 680
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
200 205 210

ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aat cac aag ccc agc aac acc 728
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

25

228

aagttgccac tccagtgtccc accagccttg tcct 1539

<210> 67
<211> 466
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5
<220>
<223> Construcción Sintética
<400> 67

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

728

					195													200																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
--	--	--	--	--	-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

229

	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	
	450						455					460					
	Gly	Lys															
	465																
5	<210>	68															
	<211>	840															
	<212>	ADN															
	<213>	Secuencia Artificial															
	<220>																
	<223>	MOR07919	lambda	de	cadena	ligera											
	<220>																
	<221>	CDS															
	<222>	(45) .. (746)															
	<400>	68															
10	taata	cgact	cactat	aggg	agaccca	aagc	tg	gctag	cg	cacc	atg	gcc	tgg	gct			56
											Met	Ala	Trp	Ala			
											1						
	ctg	ctg	ctc	ctc	acc	ctc	ctc	act	cag	ggc	aca	gga	tcc	tgg	gct	gat	104
	Leu	Leu	Leu	Leu	Thr	Leu	Leu	Thr	Gln	Gly	Thr	Gly	Ser	Trp	Ala	Asp	
	5					10					15					20	
	atc	gaa	ctg	acc	cag	ccg	cct	tca	gtg	agc	gtt	gca	cca	ggg	cag	acc	152
	Ile	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ala	Pro	Gly	Gln	Thr	
					25					30					35		
	gcg	cgt	atc	tcg	tgt	agc	ggc	gat	tct	ctt	ggg	tct	aag	tat	gtt	cat	200
	Ala	Arg	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Asp	Ser	Leu	Gly	Ser	Lys	Tyr	Val	His	
				40				45						50			
15	tgg	tac	cag	cag	aaa	ccc	ggg	cag	gcg	cca	gtt	ctt	gtg	att	tat	cgt	248
	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr	Arg	
			55				60						65				
	gat	aat	aag	cgt	ccc	tca	ggc	atc	ccg	gaa	cg	ttt	agc	gga	tcc	aac	296
	Asp	Asn	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Asn	
		70					75					80					
	agc	ggc	aac	acc	gcg	acc	ctg	acc	att	agc	ggc	act	cag	gcg	gaa	gac	344
	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Thr	Gln	Ala	Glu	Asp	
		85				90					95					100	
	gaa	gcg	gat	tat	tat	tgc	cag	tct	tat	gat	gct	act	gag	ttt	act	tat	392
	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr	Asp	Ala	Thr	Glu	Phe	Thr	Tyr	
					105					110					115		
20	gtg	ttt	ggc	ggc	ggc	acg	aag	tta	acc	gtc	cta	ggg	cag	ccc	aag	gct	440
	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln	Pro	Lys	Ala	
				120					125					130			
	gcc	ccc	tcg	gtc	act	ctg	ttc	ccg	ccc	tcc	tct	gag	gag	ctt	caa	gcc	488
	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Glu	Leu	Gln	Ala	
			135					140					145				
	aac	aag	gcc	aca	ctg	gtg	tgt	ctc	ata	agt	gac	ttc	tac	ccg	gga	gcc	536

25

232

		40		45		50		
		tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta	248					
		Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu						
		55		60		65		
		att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc	296					
		Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser						
		70		75		80		
5		ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa	344					
		Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu						
		85		90		95		100
		cct gaa gac ttt gcg act tat tat tgc cag cag tat tat aat atg cct	392					
		Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Met Pro						
			105			110		115
		tat acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg gtg gct	440					
		Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala						
			120			125		130
10		gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct	488					
		Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser						
			135			140		145
		gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag	536					
		Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu						
			150			155		160
		gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa tcg ggt aac tcc	584					
		Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser						
			165			170		175
		cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc acc tac agc ctc	632					
		Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu						
			185			190		195
15		agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc	680					
		Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val						
			200			205		210
		tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg ccc gtc aca aag	728					
		Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys						
			215			220		225
		agc ttc aac agg gga gag tgt tag gggcccgttt aaacgggtgg catccctgtg	782					
		Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys						
			230			235		
20		acccctcccc agtgccctctc ctggccctgg aagttgccac tccagtgtccc accagccttg	842					
		tcct	846					
		<210> 71						
		<211> 235						
		<212> PRT						
		<213> Secuencia Artificial						
		<220>						
		<223> Construcción Sintética						

233

88 / 102

<400> 71

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

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
100 105 110

Tyr Asn Met Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

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

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

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

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220

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

<210> 72

234

	<211>	846	
	<212>		
	<213>	Secuencia Artificial	
	<220>		
	<223>	MOR07923 kappa de cadena ligera	
5	<220>		
	<221>	CDS	
	<222>	(45)..(752)	
	<400>	72	
	taatacgact cactataggg agaccgaagc tggctagcgc cacc atg gtg ttg cag		56
		Met Val Leu Gln	
		1	
	acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct ggt gcc tac ggg		104
	Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser Gly Ala Tyr Gly		
	5 10 15 20		
10	gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc		152
	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
	25 30 35		
	gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat		200
	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp		
	40 45 50		
	tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta		248
	Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu		
	55 60 65		
	att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc		296
	Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser		
	70 75 80		
15	ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa		344
	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu		
	85 90 95 100		
	cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ttt cag tat ctt att gtt cct		392
	Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Tyr Leu Ile Val Pro		
	105 110 115		
	ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg gtg gct		440
	Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala		
	120 125 130		
20	gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct		488
	Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser		
	135 140 145		
	gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag		536
	Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu		
	150 155 160		
	gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa tcg ggt aac tcc		584
	Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser		
	165 170 175 180		
25	cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc acc tac agc ctc		632
	Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu		
		Página 89	

237

5	ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu 85 90 95 100	344
	cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc cag cag tat aat att aat cct Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Asn Pro 105 110 115	392
	ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg gtg gct Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala 120 125 130	440
	gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser 135 140 145	488
	gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu 150 155 160	536
10	gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa tcg ggt aac tcc Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser 165 170 175 180	584
	cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc acc tac agc ctc Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu 185 190 195	632
	agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val 200 205 210	680
	tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg ccc gtc aca aag Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys 215 220 225	728
	agc ttc aac agg gga gag tgt tag gggcccgttt aaacgggtgg catccctgtg Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys 230 235	782
15	acccctcccc agtgcctctc ctggccctgg aagttgccac tccagtgtccc accagccttg tcct	842 846
	<210> 75 <211> 235 <212> PRT <213> Secuencia Artificial	
	<220> <223> Construcción Sintética	
	<400> 75	
	Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser 1 5 10 15	
20	Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser 20 25 30	
25		

93 / 102

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 35 40 45

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

5 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro
 65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 85 90 95

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
 100 105 110

10 Asn Ile Asn Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 115 120 125

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

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160

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

15 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190

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

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 210 215 220

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

<210> 76
 <211> 846
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> MOR07925 kappa de cadena ligera

25 <220>

239

94 / 102

<221> CDS
 <222> (45)..(752)

<400> 76

taatacgact cactataggg agaccaagc tggctagcgc cacc atg gtg ttg cag 56
 Met Val Leu Gln
 1

5 acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct ggt gcc tac ggg 104
 Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Trp Ile Ser Gly Ala Tyr Gly
 5 10 15 20

gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc 152
 Asp Ile Val Leu Thr 25 Gln Ser Pro Ala Thr 30 Leu Ser Leu Ser 35 Gly

gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat 200
 Glu Arg Ala Thr 40 Leu Ser Cys Arg 45 Ala Ser Gln Ser Val 50 Phe Asp

10 tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta 248
 Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 55 60 65

att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc 296
 Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg 75 Ala Thr Gly Val 80 Pro Ala Arg Phe Ser

ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa 344
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr 90 Leu Thr 95 Ile Ser Ser Leu Glu
 85 90 100

cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ctt cag tat ttt aat cct cct 392
 Pro Glu Asp Phe 105 Ala Thr Tyr Tyr Cys 110 Leu Gln Tyr Phe Asn 115 Pro Pro

15 cat acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg gtg gct 440
 His Thr Phe Gly 120 Gln Gly Thr Lys 125 Val Glu Ile Lys Arg 130 Thr Val Ala

gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct 488
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro 140 Pro Ser Asp Glu Gln 145 Leu Lys Ser

gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag 536
 Gly Thr 150 Ala Ser Val Val Cys 155 Leu Leu Asn Asn 160 Phe Tyr Pro Arg Glu

20 gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa tcg ggt aac tcc 584
 Ala Lys Val Gln Trp Lys 170 Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 165 170 175 180

cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc acc tac agc ctc 632
 Gln Glu Ser Val Thr 185 Glu Gln Asp Ser Lys 190 Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 185 190 195

agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc 680
 Ser Ser Thr 200 Leu Thr Leu Ser Lys 205 Ala Asp Tyr Glu Lys 210 His Lys Val
 200 205 210

25 tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg ccc gtc aca aag 728
 Tyr Ala Cys 215 Glu Val Thr His 220 Gln Gly Leu Ser Ser 225 Pro Val Thr Lys
 215 220 225

		agc ttc aac agg gga gag tgt tag gggcccgttt aaacgggtgg catccctgtg	782
		Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
		230 235	
		accctccccc agtgcctctc ctggccctgg aagttgccac tccagtgtccc accagccttg	842
		tcct	846
5		<210> 77	
		<211> 235	
		<212> PRT	
		<213> Secuencia Artificial	
		<220>	
		<223> Construcción Sintética	
		<400> 77	
		Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser	
		1 5 10 15	
10		Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser	
		20 25 30	
		Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser	
		35 40 45	
		Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala	
		50 55 60	
		Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro	
		65 70 75 80	
15		Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile	
		85 90 95	
		Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr	
		100 105 110	
		Phe Asn Pro Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
		115 120 125	
20		Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu	
		130 135 140	
		Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe	
		145 150 155 160	
		Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln	
		165 170 175	
25			

	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser	
	180185190	
	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu	
	195200205	
	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser	
	210215220	
5	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
	225230235	
	<210> 78	
	<211> 846	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> MOR07926 kappa de cadena ligera	
10	<220>	
	<221> CDS	
	<222> (45)..(752)	
	<400> 78	
	taatacgaact cactataggg agacccaagc tggctagcgc cacc atg gtg ttg cag	56
	Met Val Leu Gln	
	1	
	acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct ggt gcc tac ggg	104
	Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser Gly Ala Tyr Gly	
	5101520	
	gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc	152
	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
	253035	
15	gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat	200
	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp	
	404550	
	tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta	248
	Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
	556065	
	att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc	296
	Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser	
	707580	
20	ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa	344
	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu	
	859095100	
	cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ttt cag gct ctt att atg cct	392
	Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala Leu Ile Met Pro	
	105110115	

97 / 102

5	ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg gtg gct 440 Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
	120 125 130
	gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct 488 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
	135 140 145
	gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag 536 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
10	150 155 160
	gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa tcg ggt aac tcc 584 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
	165 170 175 180
	cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc acc tac agc ctc 632 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
	185 190 195
	agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc 680 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
15	200 205 210
	tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg ccc gtc aca aag 728 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
	215 220 225
	agc ttc aac agg gga gag tgt tag gggcccgttt aaacgggtgg catccctgtg 782 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
	230 235
20	acccctcccc agtgcctctc ctggccctgg aagttgccac tccagtgcc accagccttg 842 tcct 846
	<210> 79
	<211> 235
	<212> PRT
	<213> Secuencia Artificial
25	<220>
	<223> Construcción Sintética
	<400> 79
	Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
	1 5 10 15
30	Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
	20 25 30
	Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
	35 40 45
	Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
	50 55 60

243

98 / 102

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

5 Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala
100 105 110

Leu Ile Met Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

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

10 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

15 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220

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

20 <210> 80
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cadena pesada variable 3

25 <220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(35)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que ocurre de manera natural

<220>
<221> misc_feature
<222> (50)..(66)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que ocurre de manera natural

244

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (99)..(116)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que ocurre de manera natural

 <400> 80
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 5 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Xaa Xaa Xaa
 20 25 30
 Xaa Xaa Xaa Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 50 55 60
 10 Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 100 105 110
 15 Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

 <210> 81
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cadena pesada variable 5

 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(35)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que ocurre de manera natural

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (50)..(66)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que ocurre de manera natural

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (99)..(116)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que ocurre de manera natural
 25

	<400>	81
	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	1 5 10 15
	Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Xaa Xaa Xaa	20 25 30
5	Xaa Xaa Xaa Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met	35 40 45
	Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	50 55 60
	Xaa Xaa Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr	65 70 75 80
10	Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys	85 90 95
	Ala Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	100 105 110
	Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	115 120 125
15	<210>	82
	<211>	110
	<212>	PRT
	<213>	Secuencia Artificial
	<220>	
	<223>	Cadena pesada variable 3
	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(24)..(35)
	<223>	Xaa puede ser cualquier aminoácido que ocurre de manera natural
20	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(50)..(57)
	<223>	Xaa puede ser cualquier aminoácido que ocurre de manera natural
	<220>	
	<221>	VARIANTE
	<222>	(86)..(86)
	<223>	T
	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(90)..(98)
25	<223>	Xaa puede ser cualquier aminoácido que ocurre de manera natural

<400> 82

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

5 Xaa Xaa Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
85 90 95

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

<210> 83
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Variable de cadena lambda ligera

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(33)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que ocurre de manera natural

<220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(45)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que ocurre de manera natural

<220>
<221> misc_feature
<222> (48)..(55)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que ocurre de manera natural

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (88)..(98)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que ocurre de manera natural

<400> 83

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

247

5

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

10

248

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/JP2010/052479

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	A61P35/00	A61K39/00	C07K14/16	C12N15/86	G01N33/50
	C12N5/10	C07K16/28			
ADD.					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07K C12N G01N A61P
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, Sequence Search, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	O'TOOLE ET AL.: "Therapeutic Implications of a Human Neutralizing Antibody to the Macrophage-Stimulating Protein Receptor Tyrosine Kinase (RON), a c-MET Family Member" CANCER RESEARCH, vol. 66, no. 18, 15 September 2006 (2006-09-15), XP002589772 * abstract	1-63
A	WO 2006/020258 A2 (IMCLONE SYSTEMS INC [US]; ZHU ZHENPING [US]) 23 February 2006 (2006-02-23) claims 1,37,38 ----- -/--	1-63

☒ 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	*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
E earlier document but published on or after the international filing date	*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
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)	*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.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*Z* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 8 July 2010	Date of mailing of the international search report 22/07/2010
--	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Rodrigo-Simón, Ana
--	--

249

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2010/052479

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SERENA GERMANO AND GIOVANNI GAUDINO: "Molecular targets in cancer therapy: the Ron approach" ONCOLOGY REVIEWS, vol. 1, no. 4, 2008, pages 215-224, XP002589773 page 221, column 1, paragraph 2 -----	1-63
A	XU XIANG-MING ET AL: "RNA-mediated gene silencing of the RON receptor tyrosine kinase alters oncogenic phenotypes of human colorectal carcinoma cells" ONCOGENE, NATURE PUBLISHING GROUP, GB LNKD- DOI:10.1038/SJ.ONC.1207907, vol. 23, no. 52, 4 November 2004 (2004-11-04), pages 8464-8474, XP002411432 ISSN: 0950-9232 the whole document -----	1-63
X,P	WO 2009/094148 A2 (BIOGEN IDEC INC [US]; HUET HEATHER [US]; BAILLY VERONIQUE [US]; GARBER) 30 July 2009 (2009-07-30) the whole document -----	1-63

250

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/JP2010/052479

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2006020258	A2	23-02-2006	EP	1786918 A2		23-05-2007
			JP	2008512352 T		24-04-2008
WO 2009094148	A2	30-07-2009	US	2009226442 A1		10-09-2009

PATENT COOPERATION TREATY

From JAPAN PATENT OFFICE (the RECEIVING OFFICE)

TO:
ISHIBASHI, Kokic/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 1-1
6-13, Kitakasai, , Edogawa-ku, Tokyo 13486
30 Japan

PCT

INVITATION TO CORRECT DEFECTS IN
THE INTERNATIONAL APPLICATION

(PCT Articles 3(4)(i) and 14(1) and Rule 26)

	Date of mailing (day/month/year)	02.03.2010
Applicant's or agent's file reference DSPCT-FP1004	REPLY DUE	within TWO MONTHS from the above date of mailing
International application No. PCT/ JP2010 / 052479	International filing date (day/month/year)	10.02.2010
Applicant DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED		

The applicant is hereby **invited**, within the time limit indicated above, to correct, **in the international application as filed**, the defects specified on the attached:

- ☐ Annex A
- ☐ Annex B (text matter of the international application as filed)
- ☒ Annex C (drawings of the international application as filed)

Additional observations (if necessary):

HOW TO CORRECT THE DEFECTS?

Except where the defect is in the request, any correction must be submitted by filing a replacement sheet embodying the correction and a letter accompanying the replacement sheet, which shall draw attention to the difference between the replaced sheet and the replacement sheet. For a defect in the request, a correction may simply be stated in a letter if it is of such a nature that the correction can be transferred clearly onto the request record copy (Rule 26.4).

ATTENTION

Failure to correct the defects will result in the international application being considered withdrawn by this receiving Office (see Rule 26.5 for further details).

A copy of this Invitation and any attachments has been sent to the International Bureau

☐ and the International Searching Authority.

Name and mailing address of the RO/JP JAPAN PATENT OFFICE 4-3, Kasumigaseki 3-chome, Chiyoda-ku, TOKYO 100-8915 JAPAN Telephone No.: 03-3592-1308	Authorized Officer Commissioner Japan Patent Office
---	--

285

[Fig. 5]

FIG. 5

1	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	E	S	L	K	I	S	C	K	C	G	C	G	S	F	T	N	Y	W	I	S	W	V	R	Q	M	P	G	K	G	L	E	W	M	G	F	I	Y	P	D	D	S	Y	T	R	Y	S	P	S	F	Q	G	V	T	I	70
1	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	L	V	Q	P	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	E	T	E	N	S	Y	S	M	S	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	S	I	S	S	R	S	S	T	I	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	70			
71	S	A	D	K	S	I	S	T	A	Y	L	Q	W	S	S	L	K	A	S	D	T	A	M	Y	Y	C	A	R	F	S	Y	R	H	Y	L	D	M	D	D	H	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	121																			
71	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	-	G	Y	-	-	F	H	G	M	-	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	117																			

236

[Fig. 6]

FIG. 6

1	D	I	E	L	T	Q	-	P	S	V	S	V	A	P	G	Q	T	A	R	I	S	C	-	S	G	D	S	L	G	S	K	V	H	M	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	V	L	V	I	Y	R	D	N	K	R	P	S	G	I	P	E	R	F	S	G	S	M	S	G	N		
1	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	F	D	Y	L	G	M	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T
1	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	F	D	Y	L	G	M	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T
1	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	F	D	Y	L	G	M	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T
1	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	F	D	Y	L	G	M	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T
1	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	F	D	Y	L	G	M	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T
1	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	F	D	Y	L	G	M	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T

69	T	A	T	I	S	G	T	Q	A	E	D	E	A	D	V	Y	C	Q	S	Y	D	A	T	E	F	T	T	Y	V	F	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q	
71	D	E	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	T	Y	C	Q	Q	Y	N	M	P	Y	T	-	-	F	G	Q	T	K	V	E	I	K	R	T	
71	D	E	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	T	Y	C	F	Q	Y	L	I	V	P	F	T	-	-	F	G	Q	T	K	V	E	I	K	R	T
71	D	E	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	T	Y	C	Q	Q	Y	N	I	N	P	F	T	-	-	F	G	Q	T	K	V	E	I	K	R	T
71	D	E	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	T	Y	C	L	Q	Y	F	N	P	P	H	T	-	-	F	G	Q	T	K	V	E	I	K	R	T
71	D	E	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	T	Y	C	F	Q	A	L	I	M	P	F	T	-	-	F	G	Q	T	K	V	E	I	K	R	T

[Fig. 7A]

FIG 7A

pMORPH®2_Ig_FOR
~~~~~  
1 TAATACGACTCACTATAGG M K H L W F F L L L V A A P R W V L S .  
AGACCAAGCTGGTAGCG CACCATGAACACCTGTGGT TCCTCTCTCTGCTGGTGGCA GCTCCAGATGGGTCCTGTC  
~~~~~  
101 . Q V Q L V Q S G A E V K K P G E S L K I S C K G S G Y S F T N Y W
CCAGGTGCAATTGGTTTTCAGA GCGGCGGAGAGTGAAAAA CCGGGCGAAAGCTGAAAT TAGCTGCAAGGTTCCGGAT ATTCTTTACTAATTATTGG
~~~~~  
201 I S W V R Q M P G K G L E W M . G F I Y P D D S Y T R Y S P S F Q G Q .  
ATTTCTTGGGTGCGCCAGAT GCCTGGGAAGGTCTCGAGT GGATGGGCTTTATCTATCCG GATGATAGCTATACCCGTTA TTCTCCGAGCTTTCAGGGCC  
~~~~~  
301 . V T I S A D K S I S T A Y L Q W S S L K A S D T A M Y Y C A R F S .
AGGTGACCATTAGCGCGGAT AAAAGCATTAGCACCGGTA TCCTCAATGGAGCAGCCTGA AAGCGAGCATACGGCCATG TATTATTGCGGCGTTTTC
~~~~~  
401 . Y R H Y L D M D D H W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A  
TTATCGTCAATTAATCTTGATA TGGATGATCATTGGGGCCAA GGCACCCCTGGTGACGGTTAG CTCAGCCTCCACCAAGGTC CATCGGTCTTCCCGCTGGCA  
~~~~~  
501 P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L .
CCCTCCTCAAGAGCACCTC TGGGGGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGACTAC TTCCCCGAACCGTGACGGT GTCGTGGAACTCAGGCGGCC
~~~~~  
601 . T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S L G T Q .  
TGACGAGCGCGTGACACC TTCCGGGTGTCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCTGGTGACCGTGCCC TCACGAGCTTGGGCACCCA  
~~~~~  
701 . T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C
GACCTACATCTGCAACGTGA ATCAAGCCAGCACACC AAGGTGACACAGAGAGTTGA GOCCTAATCTTGTGACAAA CTCACACATGCCACCGTGC
~~~~~  
801 P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V .  
CCAGCACCTGAACCTGGG GGGACCGTCAGTCTCTCT TCCGCCAAACCCCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCGGAC CCCTGAGTCCACATGCGTGG  
~~~~~  
901 . V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y .
TGGTGACGTGAGCCAGAA GACCTGAGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGGGGAGGAGCAGTA
~~~~~  
1001 . N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P  
CAACAGACGTACCGGTGG TCAGGTCCTCACCGTCTG CACCAGGACTGGCTGATGG CAAGGATACAGTCAAGG TCCTCCAACAAGCCCTCCCA  
~~~~~  
1101 A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V .
GCCCCCATCGAGAAACCAT CTCCAAGCCAAAGGGCAGC CCGAGAACCAAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCGGGA GGAGATGACCAAGAACCCAGG
~~~~~  
1201 . S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P .  
TCAGCCTGACCTGCTGGTC AAAGCTTCTATCCACGGA CATGCGCGTGGAGTGGAGA GCAATGGCGAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCAAGCCTCC  
~~~~~  
1301 . V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H
CGTGTGGACTCCAGCGCT CCTTCTTCTCTACAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCCTCATGCTCCGTGATGCAT
~~~~~  
1401 E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K  
GAGGCTCTGCACACCACTA CACGAGAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGTAAATGAGGG CCGGTTTAAACGGGTGGCAT CCCTGTGACCCCTCCCCAGT  
~~~~~  
1501 GCCTCTCTGGCCCTGGAAG TTGCCACTCCAGTGCCACC AGCCTTGTCT
~~~~~

pMORPH®2\_Ig\_REV

257

FIG. 7B

[Fig. 7B]

pmorph<sup>2</sup>\_Ig\_FOR  
~~~~~  
1 TAATACGACTCACTATAGG AGACCAAGCTGGCTAGCGC CACCATGAACACCTGTGCT TCTTCTCCTGCTGGTGGCA GCTCCAGATGGTCTCTGTC
~~~~~  
M K H L W F F L L L V A A P R W V L S  
~~~~~  
MfeI
~~~~~  
101 . Q V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F N S Y S  
CCAGGTGCAATTGGTGGAAA GCGGCGCGGCTGTGTCAA CCGGGCGGACGCTGCTGT GAGCTGCGGCTCCGGAT TTACCTTTAATTCCTTATTCT  
~~~~~  
HCDR1
~~~~~  
201 M S W V R Q A P G K G L E W V S Y I S S R S S T T Y Y A D S V K G R  
ATGTCCTTGGTGGCGCAAGC CCCTGGAAGGTCTCGAGT GGGTAGCTATATCTTCTT CGTTCAGCACTACCTATTTA TCGGATAGCTGAAGGCC  
~~~~~  
301 . F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R G Y
GTTTACCATTTACGTGAT AATTGAAAAACACCTGTA TCTGCAATGAACAGCTGC GTGCGAAGATACGCGCTG TATTATTGCGCGGTGGTTA
~~~~~  
HCDR2  
~~~~~  
401 . F H G M D Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K
TTTTTCATGGTATGGATTATT GGGGCCAAGGCACCCCTGGTG ACGTTAGCTCAGCCTCCAC CAAGGTCCATCGGTCTTCC CCCTGGCACCCCTCCTCCAAG
~~~~~  
501 S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V  
AGCACCTCTGGGGCACAGC GGCCTTGGGTGCTGCTGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCTGTGAATC AGCGCCCTGACCCAGCGGG  
~~~~~  
601 . H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S L G T Q T Y I C
TGCACACCTTCCCGCTGTC CTACAGTCCTCAGGACTCTA CTCCTCAGCAGCGTGTGA CCGTGGCCTCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTG
~~~~~  
701 . N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E  
CAAGTGAATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGACAAAG AGAGTTGAGCCCAATCTTG TGACAAAACTCACACATGCC CACCGTCCCGACGACCTGAA  
~~~~~  
801 L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S
CTCCTGGGGACCGTCAGT CTTCTCTTCCCGCCAAAAC CCAAGGACACCTCATGTC TCCCGACCCCTGAGGTCA ATCGTGGTGGTGACGTGA
~~~~~  
901 . H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y  
GCCACGAAGACCTGAGGTC AGTTCAACTGTGTAGTGA CCGCGTGGAGTGCATATG CCAAGACAAGCCCGGGAG GAGCAGTACACAGCACGTA  
~~~~~  
1001 . R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E
CCGGGTGTCAGCGTCTCA CCGTCCTGACCGAGGACTGG CTGAATGGCAAGGATACAA GTGCAAGTCTCCAACAAAG CCCTCCAGCCCCCATCGAG
~~~~~  
1101 K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C  
AAAACCATCTCCAAAGCCAA AGGCGACCCCGAGAACCAAC AGGTGTACACCTGCCCCCA TCCCGGAGGAGATGACCAA GAAACAGGTGAGCCTGACCT  
~~~~~  
1201 . L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S
GCCTGGTCAAGGCTTCTAT CCGAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACACTACAAGACC ACGCTCCCGTGTGGACTC
~~~~~  
1301 . D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H  
CGAGGCTCTTCTCTCT ACAGCAGCTCACCGTGGAC AAGCAGGTGGGACAGGG GAACGTCTTCTCATGCTCCG TGATCATGAGGCTCTGCAC  
~~~~~  
1401 N H Y T Q K S L S L S P G K
AACCCTACAGCAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCCGGTA AATGAGGCCCGTTTAAAG GGTGGCATCCTGTGACCCC TCCCAGTGCTCTCTCTGGC
~~~~~  
1501 CTTGGAAGTTGCCACTCCAG TGCCCCACGAGCCTTGTCT  
~~~~~  
pmorph²_Ig_REV

238

FIG. 9A

[Fig. 9A]

pMORPH#2_Ig_FOR
1 TAATACGACTCACTATAGGG AGACCAAGCTGGCTAGCGC CACCATGGTGTGCAGACC AGGTCTTCATTCTCTGTG CTTCTGGATCTCTGGTGCCTA
M V L Q T Q V F I S L L L W I S G A Y
~~~~~  
EcoRV  
101 CGGGGATATCGTGTGACCC AGAGCCCGCGACCCCTGAGC CTGTCTCGGGCGAACGTGC GACCCCTGAGCTGCAGAGCGA GCCAGTCTGTTTCTTTTGAT  
G D I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S F D  
~~~~~  
LCDR1
201 Y L G W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S N R A T G V P A R F S G S
TATCTGGGTGGTACCAGCA GAAACCAGGTCAGACCGC GTCTATTAAATTTATGGTGCT TCTAATCGTGAACCTGGGGT CCGGGCGGTTTITAGGGCT
LCDR2
301 G S G T D F T L T I S S L E P E D F A T Y Y C Q Q Y Y N M P Y T F
CTGGATCCGGCACGGATTTT ACCCTGACCATTAGCAGCCT GGAACCTGAAGACTTTGCGA CTTATTATTGCCAGCAGTAT TATAATATGCCCTTATACCTT
LCDR3
401 G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S
TGGCCAGGTACGAAAGTTG AAATTAAAGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTT CCGGCCATCTGATGAGCAGT TGAAATCTGGAACCTGCCTCT
501 V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E
GTTGTGTGCTGTGATAA CTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGAAGTGGAT AACGCCCTCCAAATCGGGTAA CTCCCAGGAGAGTGTACACAG
601 Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H
AGCAGGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTCAGCAGCAC CCTGACGCTGAGCAAGCAG ACTACGAGAAACACAAAGTC TAGGCCTGCGAAGTCACCCCA
701 Q G L S S P V T K S F N R G E C *
TCAGGGCCTGAGCTCGCCCG TCACAAAGAGCTTCAACAGG GGAGAGTGTTAGGGGGCCCGT TTAAACGGGTGGCATCCCTG TGACCCCTCCCCAGTGCCTC
801 TCCTGGCCCTGGAAGTTGCC ACTCCAGTCCCCACCAGCCT TGTCTT
~~~~~  
pMORPH#2\_Ig\_REV

FIG. 9B

[Fig. 9B]

pMORPH®2\_Ig\_FOR  
~~~~~  
1 TAATACGACTCACTATAGGG AGACCAAGCTGGCTAGCG CACCATGGTGTTCAGACCC AGGTCTTCATTCTCTGTG CTCTGGATCTCTGGTGCCTA
M V L Q T Q V F I S L L L W I S G A Y .
EcoRV
~~~~~  
LCDR1  
201 CGGGGATATGCTGTGACCC AGAGCCGGCGACCTGAGC CTGTCTCGGGCGAAGTGC GACCTGAGCTGCAGAGCGA GCCAGTCTGTTCTTTTGAT  
G D I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S F D  
~~~~~  
LCDR2
201 Y L G W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S N R A T G V P A R F S G S .
TATCTGGGTTGGTACCGCA GAAACCAAGTCAAGCACCGC GTCTATTAAATTTATGTGCT TCTAATCGTGCACACTGGGGT CCGGGCGCGTTTAGCGGCT
Y L G W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S N R A T G V P A R F S G S .
~~~~~  
LCDR3  
301 CTGGATCCGGCACGGATTTT ACCCTGACCATTAGCAGCCT GGAACCTGAAGACTTTGCCA CCTATTATTGCTTTCAGTAT CTATTGTTCCCTTTTACCTT  
G S G T D F T L T I S S L E P E D F A T Y Y C F Q Y L I V P F T F .  
~~~~~  
BsiWI
~~~~~  
401 TGGCCAGGTACGAAAGTTG AATTAAAGTACGGTGGCT GCACCATCTGTTCTTCATCTT CCGGCCATCTGATGAGCAGT TGAATCTGGAACTGCCCTCT  
G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S  
~~~~~  
501 GTTGTGTGCTGTGAATAA CTTCTATCCAGAGAGGCCA AGTACAGTGGAAAGTGGAT AACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCCAGGAGAGTGTACAG
V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E .
~~~~~  
601 AGCAGGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTCAGCAGCAC CCTGACGCTGAGCAAGACAG ACTACGAGAAACACAAAGTC TAGGCCTGCGAAGTCACCCA  
Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H .  
~~~~~  
701 TCAGGGCCTGAGCTCGCCCG TCACAAGAGCTTCAACAGG GGAGAGTGTAGGGGCCCGT TTAAACGGGTGGCATCCCTG TGACCCCTCCCCAGTGCCTC
Q G L S S P V T K S F N R G E C *
~~~~~  
801 TCCTGGCCCTGGAAGTTGCC ACTCCAGTGCCCCACCAGCCT TGTCTT  
pMORPH®2\_Ig\_REV  
~~~~~

FIG. 9C

[Fig. 9C]

pMORPH®2_Ig_FOR
~~~~~  
1 TAATACGACTCACTATAGGG AGACCCAGCTGGCTAGCGC CACCATGGTGTGCAGACCC AGGTCTTCATTCTCTGTG CTTCTGGATCTCTGGTGCCTA  
M V L Q T Q V F I S L L L W I S G A Y .  
~~~~~  
EcoRV
~~~~~  
101 . G D I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S F D LCDR1  
CGGGGATATCGTGTGACCC AGAGCCGGCGACCCGTAGC CTGTCTCCGGCGAAGCTGC GACCTGAGCTGCAGAGCGA GCAGTCTGTTCTTTTGAT  
TCTAATCGTGCAACTGGGT TCTAATCGTGCAACTGGGT CCGGGCGCGTTTGTAGCGGCT  
~~~~~  
201 Y L G W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S N R A T G V P A R F S G S .
TATCTGGGTGGTACCAGCA GAAACCAGGTCAGCACCCT GTCTATTAAATTTATGGTCT TCTAATCGTGCAACTGGGT CCGGGCGCGTTTGTAGCGGCT
TCTAATCGTGCAACTGGGT CCGGGCGCGTTTGTAGCGGCT
~~~~~  
301 . G S G T D F T L T I S S L E P E D F A T Y Y C Q Q Y N I N P F T F .  
CTGGATCCGGCACGGATTTT ACCCTGACCATTTAGCAGCCT GGAACCTGAAGACTTTGCCA CCTATTATTGCCAGCAGTAT AATATTATCCTTTTACCTT  
TCTAATCGTGCAACTGGGT CCGGGCGCGTTTGTAGCGGCT  
~~~~~  
401 . G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S
TGGCCAGGTACGAAAGTTG AATTAAAGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTT CCGGCCATCTGATGAGCAGT TGAATCTGGAACCTGCCTCT
TGAATCTGGAACCTGCCTCT
~~~~~  
501 V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E .  
GTTGTGTCCTGCTGATAA CTTCATCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGAAGTGGAT AACGCCCTCCATCGGTAA CTCCCAGGAGAGTGTACAG  
CTCCCAGGAGAGTGTACAG  
~~~~~  
601 . Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H .
AGCAGGACAGCAGGACAGC ACCTACAGCCTCAGCAGCAC CTTGACGCTGAGCAAGCAG ACTACGAGAAACACAAAGTC TAGGCCTGCGAAGTCACCCA
TAGGCCTGCGAAGTCACCCA
~~~~~  
701 . Q G L S S P V T K S F N R G E C \*  
TCAGGGCCTGAGCTCGCCCG TCACAAAGAGCTTCAACAGG GGAGAGTGTAGGGGCCCGT TTAAACGGGTGGCATCCCTG TGACCCCTCCCCAGTGCCTC  
TTAAACGGGTGGCATCCCTG  
~~~~~  
801 TCCTGGCCCTGGAAGTTGCC ACTCCAGTSCCCACCAGCCT TGTCTT
~~~~~  
pMORPH®2\_Ig\_REV

[Fig. 9D]

FIG. 9D

pMORPH<sup>®</sup>2\_Ig\_FOR  
~~~~~  
1 TAATACGACTACATATAGGG AGACCAAGCTGCTAGGC CACCATGGTGTGCAGACC AGGTCTTCATTCTCTGTG CTCGTGATCTCTGTGCGCTA
M V L Q T Q V F I S L L L W I S G A Y .
~~~~~  
EcoRV  
~~~~~  
101 . G D I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S F D
CGGGGATATCGTGTGACCC AGAGCCGGGACCTGAGC CTGTCTCGGGGCAAGTGC GACCTGAGCTGCAGAGCGA GCGAGTGTGTTCTTTTGAT
LCDR1
~~~~~  
201 Y L G W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S N R A T G V P A R F S G S .  
TATCTGGGTGGTACCAGCA GAACCAAGTCAAGCACCGC GTCTATTATTTATGGTCT TCTAATCGTGCAACTGGGT CCGGGCGGTTTAGCGGCT  
LCDR2  
~~~~~  
301 . G S G T D F T L T I S S L E P E D F A T Y Y C L Q Y F N P P H T F .
CTGGATCCGGCAGGATTT ACCCTGACCATTAGCAGCCT GGAACCTGAAGACTTTGCGA CCTATTATTGCTTCAGTAT TTTAATCCTCCTCATACCTT
LCDR3
~~~~~  
401 . G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S  
TGGCCAGGTACGAAAGTTG AAATTAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGCTTCATCTT CCGGCCATCTGATGACAGT TGAATCTGGAACCTGCTCT  
V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E .  
501 GTTGTGTCCTGCTGATAA CTTCTATCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAGGTGGAT AACGCCCTCCAATCGGTAA CTCCAGGAGAGTGTACAG  
Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H .  
601 AGCAGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTCAGCAGCAGC CCTGACGCTGAGCAAGCAG ACTACGAGAAACACAAAGTC TAGGCTGCGGAGTCACCCA  
Q G L S S P V T K S F N R G E C \*  
701 TCAGGGCCTGAGCTCGCCG TCACAAAGAGCTTCAACAGG GGAGAGTGTAGGGGCCCGT TTAAACGGGTGGCATCCCTG TGACCCCTCCCCAGTGCCTC  
pMORPH<sup>®</sup>2\_Ig\_REV  
~~~~~  
801 TCCTGGCCCTGGAAGTTGCC ACTCCAGTGCCCAACAGCCT TGTCTT

263

FIG. 9E

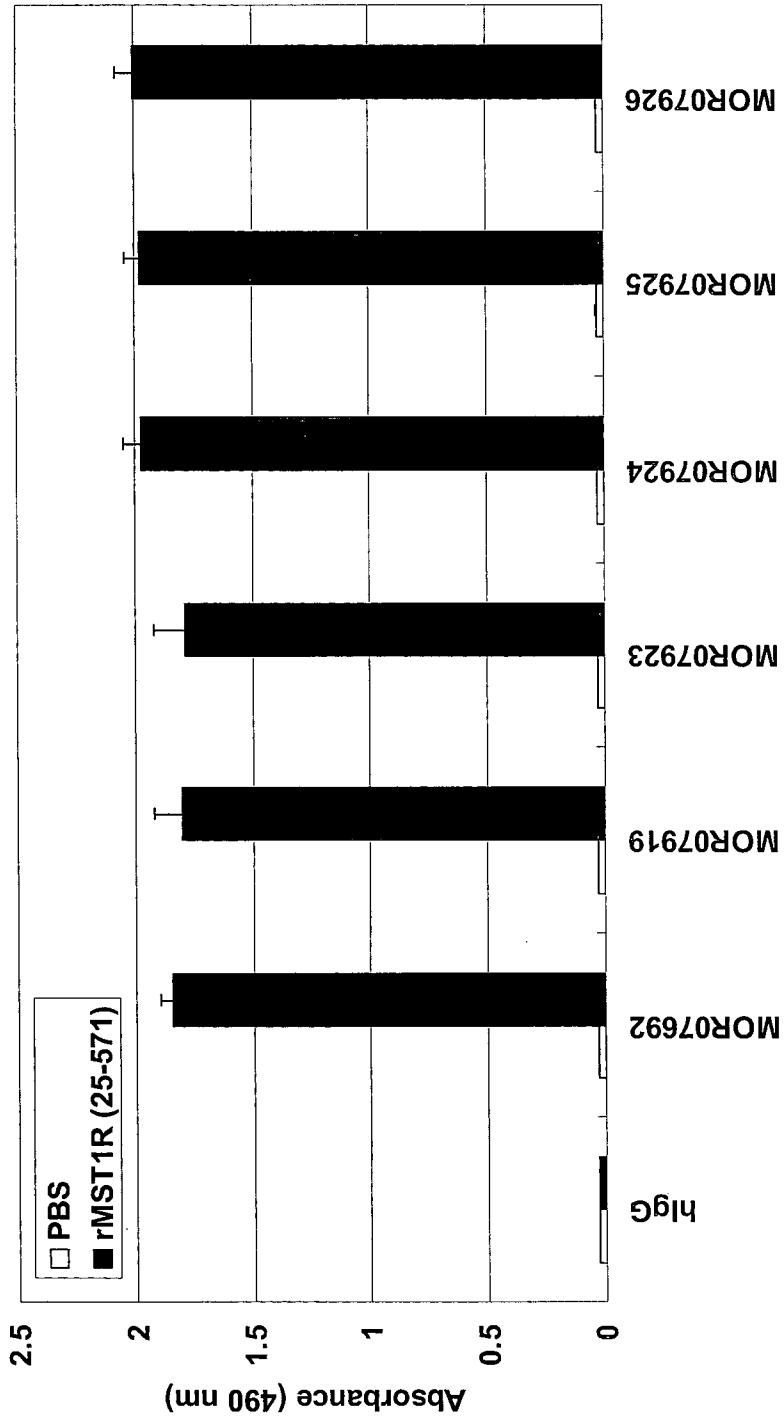
[Fig. 9E]

```
pMORPH®2_Ig_FOR
~~~~~
1  TAATACGACTCACTATAGGG  AGACCAAGCTGCTAGCGC  CACCATGGTGTGACACCC  AGGTCTTCATTTCTCTGTTG  CTCCTGGATCTCTGGTGCCTA
                               M V L Q T Q V F I S L L L W I S G A Y .
                               ~~~~~
                               LCDR1
201  . G D I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S F D
CGGGATATGTCCTGACCC  AGAGCCCGCGACCTGAGC  CTGTCTCCGGCCGACGTGC  GACCCCTGAGCTGCAGAGCGA  GCCAGTCTGTTCTTTTGTAT
                               LCDR2
301  . Y L G W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S N R A T G V P A R F S G S .
TATCTGGGTGGTACGAGCA  GAAACCAGGTCAAGCACC  GTCTATTAAATTATGTTGCT  TCTAATCGTGAACACTGGGGT  CCGGGCGCGTTTATAGCGCT
                               LCDR3
301  . G S G T D F T L T I S S L E P E D F A T Y Y C F Q A L I M P F T F .
CTGGATCCGGCACGGATTTT  ACCCTGACCATTAGCAGCCT  GGAACCTGAAGACTTTGGGA  CCTATTATTGCTTTCAGGCT  CTTATTATGCCTTTACCTT
                               BsiWI
                               ~~~~~
401  . G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S
TGGCCAGGTACGAAAGTTG  AATTAAACGTACGGTGGCT  GCACCACTGCTCTTCATCTT  CCGGCCATCTGATGAGCAGT  TGAATCTGGAACTGCCCTCT
501  V V C L L N N F Y P R E A K V Q W I V D N A L Q S G N S Q E S V T E .
GTTGTGTCCTGCTGATAA  CTTCTATCCAGAGAGGCCA  AAGTACAGTGAAGTGGAT  AAGCCCTCCAAATCGGGTAA  CTCCCAGGAGAGTGTCAAG
601  . Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H .
AGCAGGACAGCAAGGACAGC  ACCTACAGCCTCAGCAGCAC  CCTGACGCTGAGCAAGCAG  ACTACGAGAAACACAAAGTC  TAGCCCTGCGAAGTCACCCA
701  . Q G L S S P V T K S F N R G E C *
TCAGGGCCTGAGCTGGCCG  TCACAAGAGCTTCAACAGG  GGAGAGTGTTAGSGGCCCGT  TTAAACGGGTGGCATCCCTG  TGACCCCTCCCCAGTGCCTC
801  TCCTGGCCCTGGAAGTTGCC  ACTCCAGTGCACCACGACCT  TGTCTT
                               ~~~~~
                               pMORPH®2_Ig_REV
```

265

[Fig. 11]

FIG. 11



 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61P 035/000	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/151,411	(32) Fecha 10/02/2009	(33) País US
		(72) Inventor(es) REIMI KAWAIDA Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 10/09/2011		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 19/08/2010
	Fecha de presentación de la solicitud: 10/02/2010		N° publicación: WO 2010/093055
	No. de solicitud PCT/JP2010/052479		
(54) Título: ANTICUERPOS ANTI-MST1R Y USOS DE LOS MISMOS			

Resumen:

La presente invención proporciona regiones de enlace al antígeno recombinante y anticuerpos y fragmentos funcionales que contienen dichas regiones de enlace del antígeno que son específicas para el MST1R, el cual juega un rol integral en diferentes enfermedades o padecimientos tales como el cáncer. Estos anticuerpos, por consiguiente, pueden ser utilizados para tratar estas y otras enfermedades y padecimientos. Los anticuerpos de la descripción también pueden ser utilizados en el campo de los diagnósticos, así como para la investigación adicional del rol del MST1R en el progreso de enfermedades asociadas con tumores. La descripción también proporciona secuencias de ácido nucleico que codifican los anticuerpos anteriores, vectores que contienen los mismos, composiciones farmacéuticas y equipos con instrucciones de uso.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

262



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0078907

Bogotá D.C., Agosto 16 de 2011 - 17:18:01

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764091	16/08/2011	55.696.000.00

*** Conceptos Pagados ***

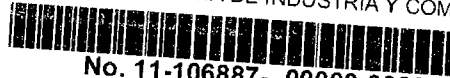
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-106887-00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:41:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 271

COW: 15869-841-029-3

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

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

Agosto 16 de 2011 - 17:18:11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0073982

Bogotá D.C., Agosto 02 de 2011 - 07:43:46

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764150	01/08/2011	41.188.000.00

*** Conceptos Pagados ***

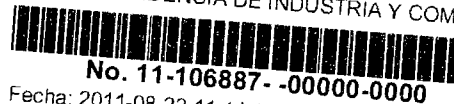
CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-106887-00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:41:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 271

COW: 15869-841-029-3

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

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

Agosto 2 de 2011 - 07:44:06

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

269



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0076322

Bogotá D.C., Agosto 08 de 2011 - 16:50:34

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764135	08/08/2011	48.753.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-106887- -00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:41:08
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 271

COW: 15869-841-029-3

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

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

Agosto 8 de 2011 - 16:50:47

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

270



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0076323

Bogotá D.C., Agosto 08 de 2011 - 16:50:34

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764135	08/08/2011	48.753.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				<u>\$5.000.00</u>

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-106887-00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:41:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 271

COW-15869-841-029-3

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

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

Agosto 8 de 2011 - 16:50:47

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

271



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0078897

Bogotá D.C., Agosto 16 de 2011 - 17:18:01

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764091	16/08/2011	55.696.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE INVENSIÓN	485.000.00	485.000.00
			<u>\$485.000.00</u>

SON: **CUATROCIENTOS OCHENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-106887- -00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:41:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 271

COCO: 15809-841-029-3

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

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

Agosto 16 de 2011 - 17:18:11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

222



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0078951

Bogotá D.C., Agosto 16 de 2011 - 17:18:01

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764091	16/08/2011	55.696.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1614 TASA ANUAL A#OS 17 a 20 PARA MANTENIMIENTO DE PATENTE D	935.000.00	935.000.00
				<u>\$935.000.00</u>
=====				

SON: **NOVECIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-106887- -00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:41:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 271

COD: 15869- 841- 029-3

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

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

Agosto 16 de 2011 - 17:18:12



No. 11-106887- -00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:41:08
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 271

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	11 106887
	Solicitud internacional	PCT/JP2010/052479
	Fecha inicio fase nacional	10/09/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	15105

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

23 SET. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____
adpa11