

TRIANA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-144859-00006-0000

Fecha: 2014-03-28 16:52:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

SEÑOR D.
JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REFERENCIA : SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
TITULADA ANTICUERPOS ESPECIFICOS
PARA CADHERINA-17
EXPEDIENTE N° : 11144859
CODIGO : 444

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá D.C, República de Colombia, abogado titulado e identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de la sociedad **OXFORD BIOTHERAPEUTICS LTD.**, existente y organizada conforme a las leyes del Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, con domicilio en Abingdon, Oxon, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, por medio del presente escrito doy respuesta al oficio No. 21477, notificado por fijación en lista de fecha 26 de noviembre de 2013, y de acuerdo con la solicitud de prórroga presentada el 7 de febrero de 2014, me permito manifestar y anexar lo siguiente:

1. Manifiesto

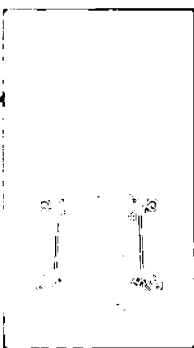
1.1 Excepción a la patentabilidad

Respecto a los términos de patentabilidad, el señor examinador se refiere a que las reivindicaciones 15 a 17 no son patentables conforme el Artículo 20, literal d) de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones. En este sentido, con la presente se anexa un nuevo pliego reivindicatorio donde las reivindicaciones 15 a 17 fueron eliminadas.

1.2 De la solicitud de la patente

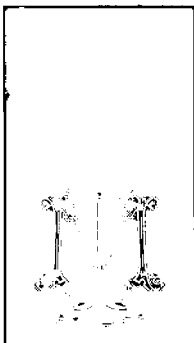
1.2.1 Respecto al capítulo reivindicatorio, el señor examinador se refiere inicialmente a que la reivindicación 1 da a lugar un sinnúmero de combinaciones entre secuencias de regiones variables de la cadena ligera y pesada y sugiere definirlo a partir de la estructura completa, indicando la secuencia aminoácida de las regiones variables de la cadena ligera y pesada o de la secuencia de los 6 CDRs de las cadenas pesada y ligera. De igual forma se refiere a que la reivindicación 2 sólo tienen soporte los anticuerpos cuyas secuencias son SED ID NOs 2, 6, 15, 72, 48, 23, 29, 33, 61, 37, 27, 28, 29, 64, 40, 4, 8, 17, 25, 31, 33, 75, 51, 81, 55, 35, 1, 5, 14, 60, 36, 73, 49, 59, 71, 47, 34, 39, 50, 65, 42, y aclara que un anticuerpo se define por su secuencia aminoácida de las regiones variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDRs de las cadenas pesada y ligera.

Para tal efecto, el nuevo capítulo reivindicatorio se ajusta a lo indicado por el señor examinador, definiendo clara y precisamente la secuencia requerida. Particularmente, las reivindicaciones 1 y 2 se han restringido para referirse a anticuerpo preferido (la cual es llamada A4 en la solicitud de patente), tal como



se define por la cadena pesada de la región variable de la SEC ID N°:38 y la cadena ligera de la región variable de la SEC ID N°:49. Una restricción similar se ha hecho a la antigua reivindicación 18. La reivindicación 1 se ha modificado para hacer referencia a una única secuencia de cadena pesada y una sola secuencia de cadena ligera. La reivindicación 2 se modificó para referirse también a las secuencias de CDR del anticuerpo A4 y variantes de los mismos. Bases para la referencia a las variantes de las secuencias de cadena pesada y ligera se puede encontrar en la descripción (párrafo [0138] de la solicitud PCT). Bases para las secuencias de CDR puede encontrarse en el párrafo [0116] de la solicitud PCT. Las referencias generales a los números de variantes se pueden encontrar en el párrafo [0147]. Explicaciones de sustituyentes conservativos de aminoácidos se pueden encontrar en el párrafo [0146].

- 1.2.2 De igual forma se refiere a que las reivindicaciones 7 y 8 carecen de soporte y sugiere incorporar ejemplos. Por su parte, ahora las reivindicaciones 7 y 8 se refieren a inmunoconjugados entre anticuerpos reivindicados y agentes terapéuticos. La solicitud de patente da los detalles sobre esos inmunoconjugados en la descripción (ver párrafos [0245] - [0251] de la solicitud PCT). En particular, los párrafos [0245], [0246] y [0248] da detalles de citotoxinas potenciales; el párrafo [0247] da detalles de enlazadores potenciales y el párrafo [0251] da detalles de las técnicas de conjugación. El párrafo [0249] se refiere a la conjugación con radioisótopos. Con ello, se ha demostrado que los anticuerpos reivindicados, están de hecho suficientemente soportados en la descripción.
- 1.2.3 Respecto a la reivindicación 13, el examinador define que el método no es claro ni conciso porque hay una repetición innecesaria de palabras y sugiere precisarla. Respecto a esta reivindicación 13, se refiere esencialmente a la obtención y el cultivo de células huésped que contienen moléculas de ácido nucleico que codifican los anticuerpos de la invención así como la recuperación de dichos anticuerpos a partir de las células huésped o cultivo de células huésped. A fin de aclarar aun más la invención en esta reivindicación, se establece una referencia directa a los anticuerpos en la última frase de la cláusula.
- 1.2.4 También, el señor examinador se refiere a que la reivindicación 4 comprende una referencia a fragmentos del anticuerpo y ello no es aceptable y sugiere definirlo. En las reivindicaciones 5 y 6, el señor examinador define que no son claras porque mencionan diferentes grupos de anticuerpos y nombres comerciales del mismo que no dejan apreciar sus características esenciales. En ese sentido, dichas reivindicaciones 4, 5 y 6, fueron modificadas para resaltar y definir la invención. Particularmente, la reivindicación 4, la referencia al "fragmento de anticuerpo" se ha sustituido por "un anticuerpo de dominio". Bases para este cambio se puede encontrar en la antigua reivindicación 5. Las antiguas reivindicaciones 5-6 se han eliminado.
- 1.2.5 El examinador también señala que las reivindicaciones 10 y 11 comprenden imprecisiones tales como que la cláusula 10 se refiere a un ácido nucleico caracterizado por codificar un anticuerpo, lo cual no es aceptable y la cláusula 11 a que comprende un vector definido sólo por contener un ácido nucleico y



sugiere indicar el tipo de vector y la secuencia recombinante que contiene. La reivindicación 10 se ha modificado para hacer referencia a las secuencias de nucleótidos de SEQ ID N°: 62 y 73. Estas secuencias codifican las cadenas pesada y ligera del anticuerpo preferido del Solicitante (A4). Bases para esta enmienda puede ser encontrada en las secuencias dadas en la página 116 y 118 de la solicitud PCT. Respecto a la reivindicación 11, la secuencia recombinante está explícitamente definida por la referencia a la reivindicación 8 modificada (que ahora define las secuencias de nucleótidos completos).

1.2.6 En respuesta a tales requerimientos, el solicitante aclara que se han corregido dichos términos en el nuevo pliego reivindicatorio, particularmente también respecto a las reivindicaciones 13 y 14 se han limitado a la producción de anticuerpos de la invención y las antiguas cláusulas 15 a 17 se han eliminado, de manera que las restantes reivindicaciones se han reenumerado de conformidad.

1.2.7 Así las cosas, con base en el nuevo capítulo reivindicatorio anexo a la presente, la solicitante espera haber definido de manera clara y precisa la invención sobre la cual se busca protección, particularmente, respecto a lo que define el señor examinador en el escrito de Oficio objeto de la presente, agregando que tales correcciones no conforman una adición a la materia inicialmente presentada sino por el contrario corresponden a las aclaraciones solicitadas por ese despacho.

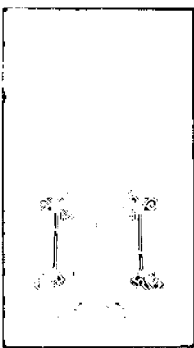
1.3 Unidad de invención

1.3.1 El examinador advierte que la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 14 grupos inventivos. Particularmente, la falta de la unidad fue planteada por el examinador respecto a que las reclamaciones abarcan 14 invenciones diferentes como se define, por ejemplo, por las 14 combinaciones VH/VL especificados en la antigua reivindicación 2. Durante la fase internacional, las búsquedas se llevaron a cabo en las secuencias de anticuerpos A4 (Invención 1) y A9 (Invención 8). Las reivindicaciones están siendo limitadas para referirse a las secuencias de anticuerpo A4, como se define por VH de la SEC ID N°: 38 y el VL de la SEC ID N°: 49, y las CDR del anticuerpo A4 tal como se definen ahora en la reivindicación 2. A la luz de estas modificaciones, respetuosamente la solicitante afirma que el objeto de las reclamaciones ha sido unificado.

1.4 Examen de patentabilidad

1.4.1 Respecto al examen de patentabilidad, el señor examinador hace referencia a los siguientes documentos del estado de la técnica:

- D1: Ming-Cheng Su. Modern Pathology. Vol:21, No11, (Pag.1379 – 1386).
- D2: Japanese Cancer Association, Tokio, JP. Cancer Science. Vol 94. No 5. Pág.(425-430).



- 1.4.2 El señor examinador concluye que en materia de novedad, la reivindicación 14 está afectada por el documento D2. Respecto a altura o nivel inventivo, el señor examinador concluye que los documentos D1 y D2, afectan las reivindicaciones 1 a 8, 10 a 13 y 18.
- 1.4.3 En respuesta a los términos de novedad, la reivindicación anterior 14 ahora se ha limitado al referirse a la producción de anticuerpos de la invención y esta característica no se da a conocer en D2, por lo tanto el objeto de la reivindicación 14 es novedoso.
- 1.4.4 Por su parte, el señor examinador ha citado las divulgaciones D1 y D2 en contra de la actividad inventiva de las reivindicaciones 1 y 18. Objeciones similares se han comentado en el escrito de oficio en contra de las reivindicaciones 2 a 8 y 10 a 13. Como se mencionó anteriormente, las reivindicaciones de esta solicitud de patente ahora se han limitado a referirse al anticuerpo preferido (denominado A4 en la solicitud de patente), definido por la cadena pesada de la región variable de la SEC ID N°: 38 y la cadena ligera de la región variable de la SEC ID N°: 49 y por sus CDR y variantes de los mismos. Bajo ese respecto, respetuosamente, se solicita al señor examinador tener en cuenta que la solicitud de patente tal como fue presentada proporciona una abundancia de datos experimentales que demuestran las propiedades únicas e inesperadas de anticuerpo A4. Para tal efecto, es posible hacer referencia en particular a los ejemplos, donde:
- El Ejemplo 5 muestra la capacidad del anticuerpo monoclonal A4 para unirse a la superficie celular Cadherina 17.
 - El Ejemplo 7 muestra un análisis inmuno-histoquímico de la unión del anticuerpo A4 a las células tumorales en el cáncer colorectal. Anticuerpos A4 fueron descritos "en particular" para mostrar una "tinción clara específica de membrana de las células de tumor".
 - El Ejemplo 8 muestra la inmuno-histoquímica en tumores congelados pareados y los tejidos adyacentes normales utilizando el anticuerpo A4. Estas "revelaron una fuerte tinción específica de membrana de las células de tumor en el cáncer colorrectal". Por su parte, el anticuerpo A4 "mostró una tinción clara específica de membrana de las células de tumor".
 - El Ejemplo 9 se refiere a la tinción de transferencia Western usando el anticuerpo A4. Se afirma "una señal clara a un tamaño correspondiente a la proteína Cadherina-17".
 - Ejemplo 10 muestra la internalización del anticuerpo A4 utilizando un ensayo de MabZap. Las figuras 31-35 muestran la unión de anticuerpo A4 a LoVo y células de cáncer de colon LS174T, la exitosa internalización del anticuerpo A4 y posterior muerte celular.
- 1.4.5 Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones no se refiere sólo a la prestación de uno o más anticuerpos a Cadherin 17. Tal como se demuestra por los datos que figuran en los ejemplos, los anticuerpos reivindicados tienen características

únicas que les proporcionan propiedades inventivas. Por tanto, un nuevo pliego reivindicatorio se presenta modificado para aclarar y diferenciarlo respecto al arte conocido.

- 1.4.6 Particularmente, ahora la nueva reivindicación 1, se ha modificado para hacer referencia a una única secuencia de cadena pesada y una sola secuencia de cadena ligera. La reivindicación 2 se ha modificado para hacer referencia a un anticuerpo específico y las variantes del anticuerpo, de manera que la reivindicación 2 se ha restringido para referirse a un anticuerpo preferido novedoso (denominado A4 en la solicitud de patente) como se define en:

- (i) la cadena pesada de la región variable de la SEC ID N°: 38 y la cadena ligera de la región variable de la SEC ID N°: 49 o variantes de los mismos; y,
- (ii) por sus secuencias de CDR, o variantes de la misma.

Además de las secuencias de CDR de anticuerpo A4, la solicitud de patente tal como fue presentada, incluye secuencias de CDR de otros 13 anticuerpos monoclonales. Estos anticuerpos, ha sido demostrado, que se unen al mismo objeto que el anticuerpo A4, es decir, Cadherina- 17 (ver por ejemplo la citometría de flujo de datos en el Ejemplo 5). Para tal efecto, en anexo, una comparación de las secuencias de las secuencias de CDR de estos otros 13 anticuerpos monoclonales frente a las secuencias de CDR del anticuerpo A4 se adjunta a la presente respuesta. Una comparación de estas secuencias proporciona orientación considerable para la persona experta, en qué varios cambios podrían ser objeto de posibilidad, a las CDR del anticuerpo A4 y que cambio no podría con el fin de mantener la unión al antígeno, Cadherina- 17. Por ejemplo, la atención del examinador puede dirigirse a la cadena ligera CDR1, por ejemplo CDRL1. Se puede observar a partir de la comparación de secuencias adjunta, que una sustitución de la primera K en CDRL1 por R conserva la unión al antígeno y también que una sustitución de la H en CDRL1 por R conserva la unión al antígeno. Esto le da a la persona experta, una clara indicación que los aminoácidos en estas posiciones pueden ser sustituidos por otros aminoácidos conservadoras (en este caso, otros aminoácidos básicos). En otras posiciones (por ejemplo, la primera S en CDRL1), los aminoácidos se conservan en todos los 14 CDR. Esto indica la conveniencia de mantener los aminoácidos en estas posiciones con el fin de conservar la unión a cadherina - 17. En otras posiciones, aún en algunas de las CDR, los aminoácidos son en gran parte no conservados en los otros 13 anticuerpos monoclonales. Esto le da a la persona experta una indicación de que esos aminoácidos son menos importantes en la unión al antígeno. La solicitud de patente también da orientación para la persona experta, sobre cómo comprobar si una variante particular se une a cadherina - 17. Por ejemplo, tales variantes podrían ser probadas en el procedimiento de citometría de flujo descrito en el Ejemplo 5. Por tanto, se puede ver a partir de los comentarios anteriores, que la solicitud de patente tal como fue presentada, ofrece considerable orientación en la que los aminoácidos pueden ser capaces de cambiar y proporciona detalles en los ejemplos de la forma de probar su eficacia de las variantes de los anticuerpos. A la luz del hecho, que todas las reivindicaciones se refieren, directa o indirectamente, a las características del anticuerpo A4, respetuosamente se afirma que la materia reivindicada es de hecho la invención.

1.4.7 Adicionalmente, podría ser útil dirigir la atención del examinador hacia el hecho que las reivindicaciones de la solicitud de patente EP correspondiente (EP 10714548.4) se han limitado al anticuerpo A4 y que la Oficina Europea de Patentes EPO, ha aceptado recientemente la novedad y la actividad inventiva de este anticuerpo.

1.4.8 Por todo lo anterior, se ha probado que estos documentos no son perjudiciales respecto al requisito de NIVEL INVENTIVO o la NOVEDAD de la invención, ni contradice cualquier disposición legal o reglamentaria.

1.4.9 En consecuencia, a la luz de todo lo anterior, me permito solicitar a ese despacho, esta solicitud sea concedida bajo el tenor de las nuevas reivindicaciones, conforme el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Sin embargo, incluso si el examinador lo considera insuficiente en conjunto con las nuevas reivindicaciones o el razonamiento que aquí se presenta, la solicitante ruega respetuosamente que se le ofrezca una nueva oportunidad, a través un nuevo Oficio para expresarse sobre cualquier tema en controversia.

2. Anexo

2.1 El nuevo capítulo reivindicatorio, por medio del cual se evidencian los ajustes realizados, conforme a los argumentos expuestos en la actual respuesta.

2.2 Documento comparación de las secuencias de CDR de estos otros 13 anticuerpos monoclonales frente a las secuencias de CDR del Anticuerpo A4.

3. Petición

De acuerdo a lo manifestado en el numeral 1 del presente escrito, así como el nuevo capítulo reivindicatorio que se anuncia en el numeral 2, hemos cumplido con los requerimientos exigidos por su Despacho, por lo que me permito elevar mi respetuosa petición de practicar el examen de fondo, en concordancia con el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, reconocer el cumplimiento de la totalidad de los requisitos de patentabilidad y en consecuencia, otorgar el privilegio de patente para la presente invención, de acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio.

Del Señor Jefe,


JUAN CARLOS URIBE RESTREPO
C.C. No. 79.159.313 de Bogotá
T.P.A. 54.493 de Min. Justicia

REIVINDICACIONES

1.- Un anticuerpo aislado que se une a un epitopo en Cadherina-17 humana reconocido por un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 38 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 49.

2.- Un anticuerpo aislado anti-Cadherina-17 que comprende:

(i) la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO:38 o una secuencia de aminoácidos teniendo al menos 90% de la misma identidad de secuencia, y de la región variable de cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO:49 o una secuencia de aminoácidos teniendo al menos 90% de la misma identidad de secuencia; o

(ii) una región variable de CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 4;

una región variable de CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 8;

una región variable de CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 17;

una región variable de CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 24;

una región variable de CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 30; y

una región variable de CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 34;

opcionalmente donde una o más de las SEC ID NO: 4, 8, 17, 24, 30 ó 34 independientemente comprenden uno, dos, tres, cuatro o cinco modificaciones de secuencia

8

conservativas que comprenden sustituciones de aminoácidos, adiciones o supresiones.

3.- El anticuerpo de la reivindicación 1 o 2, en donde dicho anticuerpo es un anticuerpo de longitud completa de un isotipo IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4.

4.- El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho anticuerpo se selecciona del grupo que consiste de: un anticuerpo completo, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo de dominio, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo de una sola cadena, un anticuerpo defucosilado, un anticuerpo mimético y un anticuerpo biespecífico.

5.- Un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes conjugado al agente terapéutico.

6.- El inmunoconjugado de la reivindicación 5, en donde el agente terapéutico es una citotoxina o un isótopo radioactivo.

7.- Una composición que comprende un anticuerpo aislado o porción que se une a un antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un portador farmacéuticamente aceptable.

8.- Una molécula aislada de ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 62 o SEQ ID NO: 73.

9.- Un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 8.

10.- Una célula huésped que comprende el vector de expresión de la reivindicación 9.

11.- Un método para preparar un anticuerpo anti-Cadherina-17, dicho método comprende los pasos de:

obtener una célula huésped que contiene una o más moléculas de ácido nucleico que codifican al anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;

cultivar la célula huésped en un cultivo de célula huésped;

proporcionar condiciones de cultivo de célula huésped en donde una o más de las moléculas de ácido nucléico son expresadas; y

recuperar el anticuerpo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 de la célula huésped o del cultivo de células huésped.

12.- Un método para formar anticuerpos anti-Cadherina-17, que comprende los pasos de:

inmunizar un animal con un péptido de Cadherina-17;
recuperar ARNm de los linfocitos B de dicho animal;
convertir dicho ARNm a ADNc;

expresar dicho ADNc en fagos de manera que los anticuerpos anti-Cadherina-17 codificados por dicho ADNc se presenten en la superficie de dichos fagos;
seleccionar fagos que presentan anticuerpos anti-Cadherina-17;

recuperar las moléculas de ácido nucléico de dichos fagos seleccionados que codifican dichas inmunoglobulinas anti-Cadherina-17;

expresar dichas moléculas de ácido nucléico recuperadas en una célula huésped; y

recuperar anticuerpos como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 a partir de dicha célula huésped que se une a Cadherina-17.

13.- Un anticuerpo monoclonal aislado, o una porción que se une a antígeno del mismo, que se une a un epitopo en el polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 o 137 reconocido por un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 38, y una región

variable de cadena ligera que comprende una secuencia de
aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 49.

Light Chains

	FL1	CDRL1	FL2	CDRL2	FL3	CDRL3	FL4
A2	DIVMTQAAPSVFVTPGESVSISC	TSSKSLLRNNGNTYLY	WFLQRPQSPQLLIY	RMSNLAS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGYYC	MQHLEYPFT	FGSGTKLEIK
A3	DIVMTQAAPSVFVTPGESVSISC	TSSKSLLRNNGNTYLY	WFLQRPQSPQLLIY	RMSNLAS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGYYC	MQHLEYPFT	FGSGTKLEIK
A5	DIVMTQAAPSVFVTPGESVSISC	RSSKSLLRNNGNTYLY	WFLQRPQSPQLLIY	RLSNLAS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGYYC	MQHLEYPFT	FGSGTKLEIK
A6	DIVMTQAAPSVFVTPGESVSISC	TSSKSLLRNNGNTYLY	WFLQRPQSPQLLIY	RMSNLAS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGYYC	MQHLEYPFT	FGSGTKLEIK
A7	DIVMTQAAPSVFVTPGESVSISC	RSSKSLLRNNGNTYLY	WFLQRPQSPQLLIY	RMSNLAS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGYYC	MQHLEYPFT	FGSGTKLEIK
A8	DIVMTQAAPSVFVTPGESVSISC	RSSKSLLRNNGNTYLY	WFLQRPQSPQLLIY	RLSNLAS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGYYC	MQHLEYPFT	FGSGTKLEIK
A9	DIVMTQAAPSVFVTPGESVSISC	TSSKSLLRNNGNTYLY	WFLQRPQSPQLLIY	RMSNLAS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGYYC	MQHLEYPFT	FGSGTKLEIK
A10	DIVMTQAAPSVFVTPGESVSISC	RSSKSLLRNNGNTYLY	WFLQRPQSPQLLIY	RMSNLAS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGYYC	MQHLEYPFT	FGSGTKLEIK
A11	DIVMTQAAPSVFVTPGESVSISC	RSTKSLLRNNGNTYLY	WFLQRPQSPQLLIY	RMSNLAS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGYYC	MQHLEYPFT	FGSGTKLEIK
A12	DIVMTQAAPSVFVTPGESVSISC	RSSKSLLRNNGNTYLY	WFLQRPQSPQLLIY	RMSNLAS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGYYC	MQHLEYPFT	FGSGTKLEIK
A13	DIVMTQAAPSVFVTPGESVSISC	RSSKSLLRNNGNTYLY	WFLQRPQSPQLLIY	RLSNLAS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGYYC	MQHLEYPFT	FGSGTKLEIK
A14	DIVMTQAAPSVFVTPGESVSISC	TSSKSLLRNNGNTYLY	WFLQRPQSPQLLIY	RMSNLAS	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGYYC	MQHLEYPFT	FGSGTNLEIK
A1	DVVLQTPTPLSLFVTLGDQASISC	RSSQSLLRNNGNTYLY	WYLLKPGQSPKLLIY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKIRVEAEDLGYYC	SQSTHVL-T	FGAGTKLEIK
		:S::SLL:SNNGNTYL:		::SN::S		:Q:::	

A4	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC	KSSQSLLRNNGNTYLY	WYQKPGQSPKVLII	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTITSVKSEDLAVYYC	QQYYSYPWT	FGGTRLEIK
		***** **		***		*	

Heavy Chains

	FH1	CDRH1	FH2	CDRH2	FH3	CDRH3
A2	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVS	GYTFSDAIH	WMSQRPGQGLKWIG	YIYPRHGTTNYNENFKG	KATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARM	RNYFYVMDY
A3	QVLLQQSDAELVKPGASVKISCKAS	GYTFTDHAIH	WVKQRPEQGLEWIG	YIYPEHGTIKYNEKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARL	TNYFYVMEY
A5	QVQLQQSDADLVKPGASVKISCKAS	GYTFTDHAIH	WVKQRPEQGLEWIG	YIYPEHGTIKYNEKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARL	RNYLYIMDY
A6	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKAS	GYTFTDHAIH	WVKQRPEQGLEWIG	YIYPEHGTIKYNEKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARL	TNYFYVMEY
A7	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVS	GYTFTDHAIH	WVKQRPEQGLEWIG	YIYPRDGFYKYNEKFKG	KATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARM	TNYFYTMDY
A8	QVQLQQSDADLVKPGASVKISCKAS	GYTFTDHAIH	WVKQRPEQGLEWIG	YIYPEHGTIKYNEKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARL	TNYFYVMEY
A9	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKAS	GYTFTDHAIH	WVKQRPEQGLEWIG	YIYPEHGTIKYNEKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARL	TNYFYVMEY
A10	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKAS	GYTFTDHAIH	WVKQRPEQGLEWIG	YIYPEHGTIKYNEKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARL	RNYLYIMDY
A11	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKAS	GYTFTDHAIH	WVKQRPEQGLEWIG	YIYPEHGTIKYNEKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARL	RNYLYIMDY
A12	QVQLQQSEAEELVKPGASVKISCKAS	GYTFTDHAIH	WVKQRPEQGLEWIG	YIYPRDDFAKYNEKFKG	KATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARM	TNYLYIMDY
A13	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKAS	GYTFTDHAIH	WVKQRPEQGLEWIG	YIYPEHGTIKYNEKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARL	RNYLYIMDY
A14	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVS	GYTFSDAIH	WVKQRPEQGLEWIG	YIYPRDAFSLANEKFKG	KATLSADTSSSTAYMELTSLTSEDSAVYFCARM	RNYFYVMDY
A1	EVQLLETGGGVVVKPGGSLKLSAAS	GFTFSNYGMS	WVRQTPEKRLWEVA	AINRDGGTYYTDNVKG	RFTISRDNKNSLYQMSSLRSEDTALYYCARQ	FLLDGWYFDV
		G:TF:::		:I:::		::::

A4	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVS	GYTLTDHTIH	WVKQRPEQGLEWIG	YIYPRDGITGYNEKFKG	KATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARW	GYSYRNAYYYDY
		**		* ** *		