



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-96932

**SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION**

TITULO: USOS DE LOS ANTICUERPOS ANTI-CTLA-4

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

**DIRECCIÓN: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340,
E.U.A.**

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 26 de septiembre de 2006

P2006/000181

**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

26-10-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: PFIZER PRODUCTS INCDirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSELugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295**INVENTOR (ES)
(72)**Nombre: 1. Jesús GOMEZ NAVARRO; 2. Douglas Charles HANSON; 3. Eileen
Elliott MUELLER y 4. Dennis Alan NOEDirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: 1. ESPAÑOLA y (2,3,4) ESTADOUNIDENSE

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000671Fecha Marzo 14, 2005Publicación Internacional No. WO 2005/092380Fecha Octubre 6, 2005

6

Título (54) USOS DE LOS ANTICUERPOS ANTI-CTLA-4.**Clasificación Internacional (51) A 61K 39/395****Prioridad**SI ☒ NO ☐**(33) País de Origen**US**(32) Fecha**Marzo 26, 2004**(31) Número de Solicitud**60/556.801

9

Comprobante de pago No. 06 - 72.735Fecha Septiembre 20, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 06-051744 Adjunto copia simple

☒

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte lineal 12 x 12.

☐

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.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Bt6 T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

24
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 1 000174087-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
R.M. 06-086832-00000-0000
POR 2006-09-26 17:01:44 CDP. 2006 INDECREADUNES
TQ. 11 PATENTES
ENC 374 FARMACIA
ACT 11 PRESENTACION FOME. 2006

RECIBO OFICIAL DE CASH : 06 - 72,735
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2006

FORMA DE CONSIGNACION 30314

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RASHDEIR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32190630	20/09/2006	1,440,000.00

FORMA DE RECEPCION 30315

CANT. RECIBIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50095-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL 1	463,000.00

CIENTOCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

i.
i.

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

- - - - -

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por PFIZER PRODUCTS, INC., a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Prieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por Grover F. Fuller, Jr. el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de Grover F. Fuller, Jr, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z. Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mí el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian



SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. P. N.
TRAD. INTÉRPRETE OFICIAL
RESOLUCIÓN No. 0138
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

5



SECRET FIVE EYES ONLY
C. C. 1. 74
TRANSLATION & INTERPRETING SERVICE
ESTABLISHED IN 1947
OFFICE OF THE SECRETARY OF DEFENSE
WASHINGTON, D. C. 20301

226

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Fue firmado por: Norman Goodman
3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado
4. Lleva el sello del Condado de Nueva York
Se certificó:
5. En Nueva York, Nueva York
6. El 22 de noviembre de 2005
7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York
8. Bajo el Número NYC-10404952A
9. Aparece Sello del Estado de Nueva York
10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. #0.424.773 de Bogotá

SECRETARÍA DE ESTADO
TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA
POR SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C.C. #0.424.773 DE BOGOTÁ
BOGOTÁ, D.C. 2005

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature



James Blizard
Special Deputy Secretary of State

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Monre
Natalia Castro
Zoraida Linares
Zoraida Perelló
Jacqueline Chiquena
Juan Luis Lanchetta
Camilo Alvarado
Wilma Mendez
Carmelo Rodríguez
Santiago Pardo
19/11/2003
Guillermo Gilman
Gustavo Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Monre and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Design, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, resources, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitution.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Monre y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualesquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Diseños de Integrados de Circuitos, Diseños Industriales, Marcas, Letras Comerciales, Nombres Comerciales, Emblemas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y perorar. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vaya a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

PFIZER PRODUCTS INC.,

Signature/Firma:

By:

Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In-Fact

Date/Fecha:

17 November 2003

City/Country/Ciudad, País: NEW YORK, NY USA

5

State of New York
County of New York, } ss.

NOTARY PUBLIC
COUNTY OF NEW YORK

467518

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, do hereby certify pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

William Z. Kellian

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of making the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a declaration or a certificate of his official character, with his signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of said NOTARY PUBLIC and have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my official seal this

1965 PAID \$1.00

1965-12-21 7:00

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

10

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

of legal age and domiciled in

Grover F. Fuller, Jr.

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

firmó el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of PFIZER PRODUCTS INC.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

3. That PFIZER PRODUCTS INC, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan E. Killian



SUSAN E. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 01K16114521
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2003

State of New York
County of New York
SHORLICK and SUBSCRIBED before me
this 1st day of Nov. 2002
Susan E. Killian

f
11

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Distrito de Columbia
Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: Albert L. Themes
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia
4. Lleva el sello de Albert L. Themes Notario Público del Distrito de Columbia
Se certificó
5. En Washington D.C.
6. El 31 de julio de 2006
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el Número 160086
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por **PATRICIA ELWOOD.**

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de **Connecticut, Estados Unidos de América**. cuya dirección postal completa es **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **USOS DE ANTICUERPOS ANTI-CTLA-4** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta cesión.

(Fdo) Jesús GOMEZ NAVARRO 18 de febrero de 2005, Groton, CT, USA
Lugar, fecha y firma - Jesús GOMEZ NAVARRO

(Fdo) Douglas Charles HANSON 17 de febrero de 2005, Groton, CT, USA
Lugar, fecha y firma - Douglas Charles HANSON

(Fdo) Eileen Elliott MUELLER 18 de febrero de 2005, Groton, CT, USA
Lugar, fecha y firma - Eileen Elliott MUELLER

(Fdo) Dennis Alan NOE 18 de febrero de 2005, Groton, CT, USA
Lugar, fecha y firma - Dennis Alan NOE

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Firma ilegible 31/jul/06

Mi comisión vence el 14 de junio de 2009

Suscrito y jurado ante mí, el 31 de julio de 2005.

**(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington Distrito Capital,
cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, según consta en su
correspondiente sello notarial.**

(Sello Oficial)



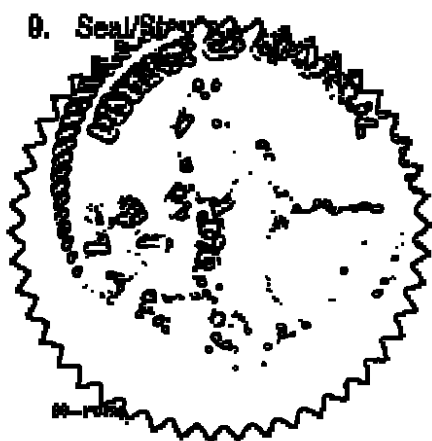
Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America
2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
4. bears the seal/stamp of ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC, D.C.

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 31st day of JULY 2006
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 160086
9. Seal/Stamp



10. Signature

Patricia Elwood
PATRICIA ELWOOD

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC. a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful improvement in USES OF ANTI-CTLA-4 ANTIBODIES so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Jesús Gómez Navarro 18 FEBRUARY 2005 Groton CT USA
Place, date and signature - Jesús GOMEZ-NAVARRO

Douglas Charles Hanson 17 February 2005 Groton, CT, USA
Place, date and signature - Douglas Charles HANSON

Eileen Elliott Mueller 18 February 2005 Groton, CT USA
Place, date and signature - Eileen Elliott MCCELLER

Dennis Alan Noe 18 February 2005 Groton CT USA
Place, date and signature - Dennis Alan NOE

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

Adit 07/21/06

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
31 day of July 2006
in the City of Washington, DC

Albert L. Thomas
Notary Public

My commission expires 6/17/2009

ALBERT L. THOMAS
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

7
17

WO 2005/092380 A2

INTERNATIONAL PATENT CLASSIFICATION

ZW), Canada (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BR, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CI, CL, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TN).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide
and Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:

- without international search report and to be republished
upon receipt of that report

USES OF ANTI-CTLA-4 ANTIBODIES

Field of the Invention

The present invention relates to compositions containing anti-CTLA-4 antibodies having amino acid sequences derived from human genes and uses thereof for treatment of cancer and in combination with stem cell transplantation.

Background

CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) is a member of the immunoglobulin (Ig) superfamily of proteins that acts to down regulate T-cell activation and maintain immunologic homeostasis. In particular, it is believed that CD28 and CTLA-4 deliver opposing signals that are integrated by the T cell in determining the response to antigen. The outcome of T cell receptor stimulation by antigens is regulated by CD28 costimulatory signals, as well as inhibitory signals derived from CTLA-4. It is also determined by the interaction of CD28 or CTLA-4 on T cells with B7 molecules expressed on antigen presenting cells.

Kwon et al. *PNAS USA* 94:8088-103 (1997) demonstrated that *in vivo* antibody-mediated blockade of CTLA-4 enhanced antiprostata cancer immune responses. Yang et al. *Cancer Res* 57:4038-41 (1997), based on *in vitro* and *in vivo* results, found that CTLA-4 blockade in tumor-bearing animals enhanced their capacity to generate antitumor T-cell responses; in this model, the enhancing effect was restricted to early stages of tumor growth. Hurwitz et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:10067-71 (1998) used a combination of CTLA-4 blockade and a vaccine (consisting of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-expressing SM1 cells) to induce regression of parental SM1 tumors, despite the ineffectiveness of either treatment alone.

U.S. Patent 5,811,087 of Allison et al. refers to administration of CTLA-4 blocking agents to decrease tumor cell growth. WO 00/37504 (published June 29, 2000) refers to human anti-CTLA-4 antibodies, and the use of these antibodies in treatment of cancer. WO 01/14424 (published March 1, 2001) refers to additional human anti-CTLA-4 antibodies, and the use of such antibodies in treatment of cancer. WO 93/00431 (published January 7, 1993) refers to regulation of cellular interactions with a monoclonal antibody reactive with a CTLA4Ig fusion protein. WO 00/32231 (published June 8, 2000) refers to combination of a CTLA-4 blocking agent with a tumor vaccine to stimulate T-cells. WO03/088458 refers to a method of promoting a memory response using CTLA-4 antibodies.

Summary of the Invention

The present invention relates to methods of treating cancer using anti-CTLA-4 antibodies.

In one embodiment, the invention relates to a method of treating cancer in a mammal by administering more than 10 mg/kg of anti-CTLA-4 antibody in single or multiple doses.

In another aspect, the invention relates to a method for the treatment of cancer in a mammal who has undergone stem cell transplantation comprising administering an effective amount of a human anti-CTLA-4 antibody to the mammal.

In yet another aspect, the invention relates to a method for the treatment of cancer in a mammal comprising the steps of (i) performing stem cell transplantation in the mammal, and (ii) administering an effective amount of a human anti-CTLA-4 antibody. Preferably, the mammal is a human. Stem cell transplantation may be allogeneic or autologous stem cell transplantation.

In a further aspect, the invention relates to a method for the treatment of cancer in a mammal comprising the steps of (i) administering chemotherapy to the mammal; (ii) performing stem cell transplantation, and (iii) administering an effective amount of a human anti-CTLA-4 antibody. Stem cell transplantation may be allogeneic or autologous stem cell transplantation, and chemotherapy may be high-dose chemotherapy.

Brief Description of the Drawings

Figure 1A-W shows the full-length nucleotide and amino acid sequences of the anti-CTLA-4 antibodies 4.1.1; 4.8.1; 4.13.1; 6.1.1 and 11.2.1.

Figure 2A-C shows an amino acid sequence alignment between the predicted heavy chain clones 4.1.1, 4.8.1, 4.14.3, 6.1.1, 3.1.1, 4.10.2, 4.13.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1 and 12.1.1 and the germline DP-50 (3-33) amino acid sequence. Changes from germline are indicated in bold.

Figure 3 shows an amino acid sequence alignment between the predicted heavy chain sequence of the clone 2.1.3 and the germline DP-50 (4-31) amino acid sequence. Changes from germline are indicated in bold and CDRs are underlined.

Figure 4A-B shows an amino acid sequence alignment between the predicted kappa light chain sequences of the clones 4.1.1, 4.8.1, 4.14.3, 6.1.1, 4.10.2, and 4.13.1 and the germline A27 amino acid sequence. Changes from germline are indicated in bold and CDRs are underlined.

Figure 5 shows an amino acid sequence alignment between the predicted kappa light chain sequences of the clones 3.1.1, 11.2.1, 11.6.1, and 11.7.1 and the germline Q12 amino acid sequence. Changes from germline are indicated in bold and CDRs are underlined.

Figure 6 shows an amino acid sequence alignment between the predicted kappa light chain sequence of the clone 2.1.3 and the germline A16A25 amino acid sequence. Changes from germline are indicated in bold and CDRs are underlined.

Figure 7 shows an amino acid sequence alignment between the predicted kappa light chain sequence of the clone 12.3.1 and the germline A17 amino acid sequence. Changes from germline are indicated in bold and CDRs are underlined.

27
28

Figure 8 shows an amino acid sequence alignment between the predicted kappa light chain sequence of the clone 12.9.1 and the gamma5 A3A19 amino acid sequence. Changes from gamma5 are indicated in bold and CDRs are underlined.

Figure 9A-L shows the full-length nucleotide and amino acid sequences of the anti-CTLA-4 antibodies 4.1.1 (FIG. 9A), 4.8.1 (FIG. 9B), 4.14.3 (FIG. 9C), 6.1.1 (FIG. 9D), 2.1.1 (FIG. 9E), 4.16.2 (FIG. 9F), 2.1.3 (FIG. 9G), 4.13.1 (FIG. 9H), 11.5.1 (FIG. 9I), 11.7.1 (FIG. 9J), 12.3.1.1 (FIG. 9K), and 12.8.1.1 (FIG. 9L).

Detailed Description of the Invention

All patents, patent applications, publications, and other references cited herein are hereby incorporated herein by reference to their entireties.

In one aspect, the present invention relates to a method of treating cancer in a mammal comprising administering to the mammal more than 10 mg/kg of a human anti-CTLA-4 antibody. Preferably, the mammal is a human. Examples of the cancers to be treated are breast cancer, including metastatic breast cancer, lung cancer, including small-cell lung cancer, bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head or neck, melanoma including cutaneous or intraocular malignant melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, testicular cancer, uterine cancer, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina, carcinoma of the vulva, Hodgkin's Disease, non-Hodgkin's lymphoma, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system, cancer of the thyroid gland, cancer of the parathyroid gland, cancer of the adrenal gland, sarcoma of soft tissue, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemias including acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, solid tumors of childhood, lymphocytic lymphomas, cutaneous T cell lymphoma, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the anal pelvis, neoplasms of the central nervous system (CNS), primary CNS lymphoma, tumor angiogenesis, spinal axis tumor, brain stem glioma, pituitary adenoma, Kaposi's sarcoma, epidermoid cancer, squamous cell cancer, t-cell lymphoma, environmentally induced cancers including those induced by asbestos, myeloma, neuroblastoma, pediatric sarcomas, and combinations of solid cancers. In certain embodiments, solid tumors, such as breast cancer including metastatic breast cancer, testicular cancer, ovarian cancer, small-cell lung cancer, neuroblastoma and pediatric sarcomas are treated. In another embodiment, the cancer is melanoma and the mammal is a human. In another embodiment, the cancer is prostate cancer, and the mammal is a human.

As used herein, the term "treating," unless otherwise indicated, means reversing, alleviating, inhibiting the progress of the disorder or condition to which such term applies, or one

or more symptoms of such disorder or condition. The term "treating", as used herein, unless otherwise indicated, refers to the act of treating as "treating" is defined immediately above. The effect of cancer treatment may be monitored by observing disease endpoints such as extended survival, disease-free survival (time to recurrence), response rate, duration of response and/or time to progression.

To treat cancer, the antibodies described herein may be administered as described below, for example, in the amount of more than 10 mg/kg. In some embodiments, the amount of the antibody may be from more than 10 mg/kg to 21 mg/kg, for example 10.5 mg/kg to 21 mg/kg or 11 mg/kg to 21 mg/kg, or, for example, more than 10 mg/kg to 18 mg/kg, for example 10.5 mg/kg to 18 mg/kg or 11 mg/kg to 18 mg/kg. In another embodiment, the amount of antibody is at least 15 mg/kg, for example 15 mg/kg. In another embodiment, the amount of antibody is about 20 mg/kg. A single dose or multiple doses of the antibody may be administered. For example, at least one dose, or at least three, six or 12 doses may be administered. The doses may be administered, for example, every two weeks, monthly, every three months, every six months or yearly.

The methods of the present invention also relate to the treatment of cancer in a mammal who has undergone stem cell transplantation, which methods comprise administering to the mammal an amount of a human anti-CTLA-4 antibody that is effective in treating the cancer in combination with stem cell transplantation. Examples of the cancers to be treated are breast cancer, including metastatic breast cancer, lung cancer, including small-cell lung cancer, bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head or neck, melanoma including cutaneous or intraocular malignant melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, testicular cancer, uterine cancer, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina, carcinoma of the vulva, Hodgkin's Disease, non-Hodgkin's lymphoma, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system, cancer of the thyroid gland, cancer of the parathyroid gland, cancer of the adrenal gland, sarcoma of soft tissue, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemias including acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, solid tumors of childhood, lymphocytic lymphoma, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis, neoplasm of the central nervous system (CNS), primary CNS lymphoma, tumor angiogenesis, spinal cord tumor, brain stem glioma, pituitary adenoma, Kaposi's sarcoma, epidermoid cancer, squamous cell cancer, T-cell lymphoma, environmentally induced cancers including those induced by asbestos, myeloma, neuroblastoma, pediatric sarcomas, and combinations of said cancers. Preferably, solid tumors, such as breast cancer including metastatic breast cancer, testicular cancer, ovarian

cancer, small-cell lung cancer, neuroblastoma and pediatric sarcomas are treated. Preferably, the mammal is a human.

In the combination treatment, the antibodies described herein may be administered as described further below, for example, in the amount of at least 1 mg/kg, in at least 5 mg/kg, at least 10 mg/kg or at least 15 mg/kg. A single dose or multiple doses of the antibody may be administered. For example, at least one dose, or at least three, six or 12 doses may be administered. The doses may be administered, for example, every two weeks, monthly, every three months, every six months or yearly. The first dose may be administered after the immune system of the mammal has recovered from transplantation, for example, in the period of from one to 12 months post transplantation. In certain embodiments, the first dose is administered in the period of from one to three, or one to four months post transplantation. The patient may undergo stem cell transplantation and preparatory treatment(s) as described below.

The invention also relates to a method for the treatment of cancer in a mammal comprising the steps of (i) performing stem cell transplantation in the mammal, and (ii) administering an effective amount of a human anti-CTLA-4 antibody. Preferably, the mammal is a human. Stem cell transplantation may be allogeneic or autologous stem cell transplantation.

The term "stem cell transplantation" as used herein means infusion of hematopoietic stem cells into a mammal, which stem cells may be derived from any appropriate source of stem cells in the body. Thus, the stem cells may be derived from, for example, bone marrow, peripheral circulation (e.g. blood) following mobilization from the bone marrow, or fetal sources such as fetal tissue, fetal circulation and umbilical cord blood.

"Bone marrow transplantation" as used herein is one form of stem cell transplantation.

"Allogeneic stem cell transplantation" involves a donor and recipient who are not immunologically identical.

"Autologous stem cell transplantation" involves the removal and storage of the patient's own stem cells with subsequent reinfusion. This approach commonly follows a high-dose myeloablative therapy.

Stem cell transplantation may be performed according to the methods known in the art. Some such methods are described in F.R. Appelbaum, Bone Marrow and Stem Cell Transplantation, Chapter 14, in Harrison's Principles of Internal Medicine, Eugene Braunwald et al., Editors (McGraw-Hill Professional; 16th edition, February 16, 2001), which is hereby incorporated herein by reference.

Thus, bone marrow may be collected from the donor's posterior and sometimes anterior iliac crests with the donor under general or spinal anesthesia. Typically, 10 to 15

4

ml/kg of marrow is aspirated, placed in heparinized media, and filtered through 0.3- and 0.2-
mm screens to remove fat and bony spicules. For example, for allogeneic transplantation
from about 1.5 to 5×10^8 nucleated marrow cells per kilogram may be collected. The
collected marrow may be further processed depending on the clinical situation, for example,
5 by removing red cells to prevent hemolysis in ABO-incompatible transplants, by removing
donor T cells to prevent graft-versus-host disease (GVHD), or by attempting to remove
possible contaminating tumor cells in autologous transplantation.

In other embodiments, stem cells may be mobilized from the bone marrow by treating
the donor with granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) or other factors such as IL-8 that
induce movement of stem cells from the bone marrow into the peripheral circulation. In some
10 embodiments, peripheral blood stem cells can be collected after the donor has been treated with
hematopoietic growth factors or, in the setting of autologous transplantation, sometimes after
treatment with a combination of chemotherapy and growth factors.

Following mobilization, the stem cells may be collected from peripheral blood by any
appropriate cell phoresis technique (leukopheresis), such as using commercially available
blood collection devices as exemplified by the CS 3000 Blood Cell Separator™ (Baxter
Healthcare Corporation, Deerfield, IL). Methods for performing apheresis with the CS 3000
Blood Cell Separator™ are described in Williams et al., Bone Marrow Transplantation 6: 129-
33 (1990) and Halyar et al., Transfusion 33: 316-21 (1993), both of which are hereby
15 incorporated herein by reference.

Stem cell transplants may be administered according to the methods known in the
art, for example, by intravenous injection. Stem cells for transplantation may be infused
through a large-bore central venous catheter.

In certain embodiments, stem cell transplantation is preceded by a preparative
regimen. Preparative treatment regimens administered to a mammal immediately preceding
transplantation may be designed to eradicate the mammal's underlying disease or, in the
setting of allogeneic transplantation, immunosuppress the mammal adequately to prevent
rejection of the transplanted stem cells. The appropriate regimen, therefore, depends on the
disease setting and source of marrow. Such regimen may involve administration of
20 chemotherapy and/or total-body irradiation to the mammal.

Thus, the invention also relates to a method for the treatment of cancer in a mammal
comprising the steps of (i) administering chemotherapy to the mammal; (ii) performing stem
cell transplantation, and (iii) administering an effective amount of a human anti-CTLA-4
antibody. Preferably, a mammal is a human. Stem cell transplantation may be allogeneic or
autologous stem cell transplantation.
25

A chemotherapeutic agent can, for example, be any cytotoxic drug, such as
adamantyl, doxorubicin, busulfan, carboplatin, cyclophosphamide, cyclosporin, cisplatin,

cyclophosphamide, docetaxel, epirubicin, etoposide, fludarabine, gemcitabine, ifosfamide, irinotecan, melphalan, methotrexate, paclitaxel, teniposide, topotecan, thiotepa, or combination thereof. Generally, a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of a mitotic inhibitor, alkylating agent, anti-metabolite, intercalating antibiotic, cell cycle inhibitor, enzyme and topoisomerase inhibitors. Mitotic inhibitors, for example docetaxel, paclitaxel, and vinorelbine; alkylating agents, for example busulfan, carboplatin, cisplatin, cyclophosphamide, ifosfamide and thiotepa; anti-metabolites, for example 5-fluorouracil, capecitabine, cytosine arabinoside, fludarabine, gemcitabine, methotrexate and hydroxyurea, or, for example, one of the preferred anti-metabolites disclosed in European Patent Application 239382 such as N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]-2-thienyl)-L-glutamic acid; intercalating antibiotics, for example doxorubicin, bleomycin and epirubicin.

The chemotherapy may be high-dose chemotherapy; for example, a high dose of any of the above mentioned chemotherapeutic agents may be administered. Preferably, a high dose of busulfan, cyclophosphamide, melphalan, thiotepa, carmustine, etoposide, cisplatin, epirubicin, fludarabine or combination thereof, may be administered.

Examples of chemotherapy may be as disclosed in Childs R, et al, Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation, *N Engl J Med*. 2000 Sep 14;343(11):760-6; Besser RL, et al, Multicycle high-dose chemotherapy and flt3r-mobilized peripheral-blood progenitor cells in women with high-risk stage II or III breast cancer: five-year follow-up, *J Clin Oncol*. 1999 Jan;17(1):82-92; Socie G, et al, Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies, *Blood*. 2001 Dec 15;98(13):3569-74, each of which is hereby incorporated herein by reference.

Thus, a chemotherapeutic regimen may comprise a combination of cyclophosphamide and fludarabine followed by stem cell transplantation. For example, intravenous infusions of 80 mg of cyclophosphamide per kilogram of body weight on day 7 and day 8 before transplantation may be followed by an intravenous infusion of 25 mg of fludarabine per square meter of body-surface area on each of the last five days before transplantation. Such a regimen may be combined with, for example, nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation.

In another embodiment, high-dose chemotherapy may comprise administration of epirubicin, cyclophosphamide, and optionally uroprotective agent mesna (2-mercaptoethane sodium sulfonate), followed by stem cell transplantation. For example, i.v. administration of 200 mg/m² epirubicin (Pharmacia-Upjohn, Milan, Italy) over 12 hours on day 4 prior to transplantation (day -4) is followed by i.v. administration of 4 g/m² cyclophosphamide

(Pharmacia-Upjohn) on day 3 prior to transplantation (day -3), given as 1 g/m^2 i.v. over 30 minutes in four divided doses. The protective agent mesna (2-mercaptoethane sodium sulfonate) may be given as an intravenous bolus (0.6 g/m^2) before the first dose of cyclophosphamide and then as a continuous infusion on days -3 (4 g/m^2) and -2 (2.4 g/m^2).

Such a regimen may be combined with, for example, autologous peripheral blood stem cell transplantation.

In yet another embodiment of the invention, chemotherapy and stem cell transplantation may be combined with radiation therapy. Techniques for administering low or high dose radiation therapy are known in the art, and these techniques can be used in the combination therapy described herein. For example, a patient may receive a total of 120 mg/kg cyclophosphamide, 50 mg/kg on each of 2 consecutive days. Etoposide may be optionally administered at e.g. 15 mg/kg (e.g. 1 mg/kg per dose orally every 6 hours over 4 consecutive days). Total body irradiation regimens may vary depending on the condition of a patient, for example, the patient may receive 12 Gy in a fractionated regimen. Such regimens may be combined with, for example, allogeneic bone marrow transplantation.

Antibodies

Antibodies employable in the present invention, and the methods of making thereof, are described in the International Application No. PCT/US2002/004671 published on June 29, 2002 as WO 00/37594, and European Patent Appl. No. EP 1262193 A1 published April 12, 2002, both of which are hereby incorporated herein by reference. While information on the sequences is provided herein, further information can be found in WO 00/37594 and EP 1262193; the sequences of these applications are hereby incorporated herein by reference.

Antibodies that bind to CTLA-4 are useful in the practice of the methods described herein. Examples of such antibodies include those described in WO 00/37594 and designated 2.1.3, 3.1.1, 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1, and 12.9.1.1. Also included are antibodies disclosed in, e.g., International Patent Publication Nos. WO 87/14424 and WO 93/05459, and US Patent Publication No. 2002/0085014, such antibodies including, but not limited to, antibody MD34-010 (previously referred to as antibody "10D1"). These antibodies are generally either fully human IgG2 or IgG4 heavy chains with human kappa light chains. In particular, the invention concerns use of antibodies having amino acid sequences of these antibodies. The invention also concerns antibodies having the amino acid sequences of the CDRs of the heavy and light chains of these antibodies, as well as those having changes in the CDR regions, as described herein. The invention also concerns antibodies having the variable regions of the heavy and light chains of these antibodies. In another embodiment, the antibody is selected from an antibody having the full length, variable region, or CDR, amino acid sequences of the heavy and light chains of antibodies 4.1.1, 11.2.1, 4.13.1, 4.14.3, or 6.1.1.

9
26

-9-

In certain embodiments, the antibodies for use in the present invention have amino acid sequences represented in Figures 1-9. In case of any sequence discrepancy among the figures, the disclosure of Figures 1-9 governs.

The following subclones were deposited at the American Type Culture Collection, 10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209, on April 28, 2003:

Clone	Subclone	ATCC Deposit No.
4.1.1	4.1.1.1	PTA-5168
11.2.1	11.2.1.4	PTA-5169

As will be appreciated, antibodies of the invention may be derived from hybridomas but can also be expressed in cell lines other than hybridomas. Sequences encoding the cDNAs or genomic clones for the particular antibodies can be used for transformation of suitable mammalian or nonmammalian host cells. Transformation can be by any known method for introducing polynucleotides into a host cell, including, for example packaging the polynucleotide in a virus (or into a viral vector) and transducing a host cell with the virus (or vector) or by transfection procedures known in the art, as exemplified by U.S. Patents 4,389,216, 4,912,040, 4,740,461, and 4,869,455. Methods for introduction of heterologous polynucleotides into mammalian cells are well known in the art and include, but are not limited to, dextran-mediated transfection, calcium phosphate precipitation, polybrene mediated transfection, protoplast fusion, electroporation, particle bombardment, encapsulation of the polynucleotide(s) in liposomes, peptide conjugates, dendrimers, and direct microinjection of the DNA into nuclei.

Mammalian cell lines available as hosts for expression are well known in the art and include many immortalized cell lines available from the American Type Culture Collection (ATCC), including but not limited to Chinese hamster ovary (CHO) cells, NSO, HeLa cells, baby hamster kidney (BHK) cells, monkey kidney cells (COS), and human hepatocellular carcinoma cells (e.g., Hep G2). Non-mammalian cells can also be employed, including bacterial, yeast, insect, and plant cells. Site directed mutagenesis of the antibody CH2 domain to eliminate glycosylation may be preferred in order to prevent changes in either the immunogenicity, pharmacokinetics, and/or effector functions resulting from non-human glycosylation. The glutamine synthase system of expression is discussed in whole or part in connection with European Patents 216 846, 256 05A, and 323 987 and European Patent Application 89303884.4. Further, a dihydrofolate reductase (DHFR) expression system, including those known in the art, can be used to produce the antibody.

Antibodies for use in the invention can also be produced transgenically through the generation of a mammal or plant that is transgenic for the immunoglobulin heavy and light chain sequences of interest and production of the antibody in a recoverable form therefrom.

Transgenic antibodies can be produced in, and recovered from, the milk of goats, cows, or other mammals. See, e.g., U.S. Patents 5,527,880, 5,758,657, 5,750,172, and 5,741,867.

Antibodies employed in the invention preferably possess very high affinities, typically possessing K_{ds} of from about 10^8 through about 10^{11} M, when measured by either solid phase or solution phase.

In one embodiment, the antibody that binds to CTLA-4 has the following properties:
a binding affinity for CTLA-4 of about 10^8 or greater;

inhibition of binding between CTLA-4 and B7-1 with an IC_{50} of about 100 nM or lower;

and

inhibition of binding between CTLA-4 and B7-2 with an IC_{50} of about 100 nM or lower.

Preferably, the antibody comprises a heavy chain amino acid sequence comprising human CDR amino acid sequences derived from the V_H 3-30 or 3-33 gene, or conservative substitutions or somatic mutations therein. The antibody can also comprise CDR regions in its light chain derived from the A27 or O12 gene.

In other embodiments of the invention, the antibody inhibits binding between CTLA-4 and B7-1 with an IC_{50} of about 10 nM or lower, for example about 5 nM or lower, or for example about 1 nM.

Alternatively, the anti-CTLA-4 antibody competes for binding with an antibody having heavy and light chain amino acid sequences of an antibody selected from the group consisting of 4.1.1, 5.1.1, 11.2.1, 4.13.1 and 4.14.3. In another embodiment, the antibody cross-competes with an antibody having such a heavy and light chain sequence, or with deposited antibody 4.1.1 or 11.2.1. For example, the antibody can bind to the epitope to which an antibody that has heavy and light chain amino acid sequences of an antibody selected from the group consisting of 4.1.1, 5.1.1, 11.2.1, 4.13.1 and 4.14.3 binds.

In another embodiment, the invention is practiced using an antibody that comprises a heavy chain comprising the amino acid sequences of CDR-1, CDR-2, and CDR-3, and a light chain comprising the amino acid sequences of CDR-1, CDR-2, and CDR-3, of an antibody selected from the group consisting of 3.1.1, 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 5.1.1, 11.2.1, 11.8.1, 11.7.1, 12.3.1.1, and 12.9.1.1, or sequences having changes from said CDR sequences selected from the group consisting of conservative changes, wherein said conservative changes are selected from the group consisting of replacement of nonpolar residues by other nonpolar residues, replacement of polar charged residues other polar uncharged residues, replacement of polar charged residues by other polar charged residues, and substitution of structurally similar residues; non-conservative substitutions, wherein said non-conservative substitutions are selected from the group consisting of substitution of polar charged residue for polar uncharged residues and substitution of nonpolar residues for polar residues, additions and deletions. In a further embodiment of the invention, the antibody

contains fewer than 10, 7, 5, or 3 amino acid changes from the germline sequence in the framework or CDR regions. In another embodiment, the antibody contains fewer than 5 amino acid changes in the framework regions and fewer than 10 changes in the CDR regions. In one preferred embodiment, the antibody contains fewer than 3 amino acid changes in the framework regions and fewer than 7 changes in the CDR regions. In a preferred embodiment, the changes in the framework regions are conservative and those in the CDR regions are somatic mutations.

The following table shows the number of amino acid changes from germline for H and L chain FR and CDR regions for certain antibodies of the invention:

	4.1.1	4.8.1	6.1.1	11.2.1
H-FR	1	0	1	0
H-CDR	3	4	3	1
L-FR	1	0	1	0
L-CDR	3	4 (including 2 deletions)	2 (including 1 deletion)	3
Total FR/CDR	2/5	0/5	2/5	0/4

In another embodiment, the antibody comprises a heavy chain comprising the amino acid sequences of CDR-1, CDR-2, and CDR-3, and a light chain comprising the amino acid sequences of CDR-1, CDR-2, and CDR-3, of an antibody selected from the group consisting of 3.1.1, 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.1.1.1, and 12.9.1.1. In another embodiment, the antibody has amino acid sequences of heavy and light chain variable regions that are the same as those of an antibody selected from the group consisting of 4.1.1, 4.8.1, 6.1.1 and 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1, and 12.9.1.1. In another embodiment, the antibody comprises a heavy chain amino acid sequence of human gene 3-33 and a light chain sequence of human gene A27 or O12.

As used herein, the term "epitope" includes any protein determinant capable of specific binding to an immunoglobulin or T-cell receptor. Epitopic determinants usually consist of chemically active surface groupings of molecules such as amino acids or sugar side chains and usually have specific three dimensional structural characteristics, as well as specific charge characteristics.

An antibody is said to specifically bind an antigen when the dissociation constant is ≤ 1 M, preferably ≤ 100 nM and most preferably ≤ 10 nM.

The term "antibody" as used herein refers to an intact antibody, or a binding fragment thereof that competes with the intact antibody for specific binding. Binding fragments are produced by recombinant DNA techniques, or by enzymatic or chemical cleavage of intact

5
29

-12-

antibodies. Binding fragments include Fab, Fab', F(ab')₂, F₄, and single-chain antibodies. An antibody other than a "bispecific" or "bifunctional" antibody is understood to have each of its binding sites identical. An antibody substantially inhibits adhesion of a receptor to a counter-receptor when an excess of antibody reduces the quantity of receptor bound to counter-receptor by at least about 20%, 40%, 60% or 80%, and more usually greater than about 85% (as measured in an in vitro competitive binding assay).

The basic antibody structural unit is known to comprise a tetramer. Each tetramer is composed of two identical pairs of polypeptide chains, each pair having one "light" (about 26 kDa) and one "heavy" chain (about 60-70 kDa). The amino-terminal portion of each chain includes a variable region of about 100 to 110 or more amino acids primarily responsible for antigen recognition. The carboxy-terminal portion of each chain defines a constant region primarily responsible for effector functions. Human light chains are classified as kappa and lambda light chains. Heavy chains are classified as mu, delta, gamma, alpha, or epsilon, and define the antibody's isotype as IgM, IgD, IgG, IgA, and IgE, respectively. Within light and heavy chains, the variable and constant regions are joined by a "J" region of about 12 or more amino acids, with the heavy chain also including a "D" region of about 10 more amino acids. See generally, *Fundamental Immunology* Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)). The variable regions of each light/heavy chain pair form the antibody binding site.

Thus, an intact IgG antibody has two binding sites. Except in bifunctional or bispecific antibodies, the two binding sites are the same. The chains all exhibit the same general structure of relatively conserved framework regions (FR) joined by three hyper variable regions, also called complementarity determining regions or CDRs. The CDRs from the two chains of each pair are aligned by the framework regions, enabling binding to a specific epitope. From N-terminal to C-terminal, both light and heavy chains comprise the domains FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 and FR4. The assignment of amino acids to each domain is in accordance with the definitions of Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 and 1991)), or Chothia & Lask J. Mol. Biol. 192:901-917 (1987); Chothia et al. Nature 342:878-883 (1989).

The term "human antibody" refers to an antibody having an amino acid sequence derived from human genes including human genes in transgenic mice or elsewhere, and including sequences that result from somatic mutation or other changes that occur in generation of the antibody's sequence from the human gene. The invention encompasses changes of the types described below in the amino acid sequence.

The antibodies employed in the present invention are preferably derived from cells that express human immunoglobulin genes. Use of transgenic mice is known in the art to produce such "human" antibodies. One such method is described in Mendez et al. Nature Genetics 15:148-156 (1997), Gorman and Jakobovics J. Exp. Med. 168:483-495 (1988), and U.S. Patent

Application Serial 06/789,820 (filed December 3, 1993). The use of such mice to obtain human antibodies is also described in U.S. Patent Applications 07/468,008 (filed January 12, 1990), 07/410,515 (filed November 8, 1990), 07/919,297 (filed July 24, 1992), 07/922,849 (filed July 30, 1992), filed 08/091,801 (filed March 15, 1993), 08/112,846 (filed August 27, 1993), 08/234,149 (filed April 28, 1994), 08/379,279 (filed January 30, 1995), 08/430, 838 (filed April 27, 1995), 08/464,584 (filed June 8, 1995), 08/484,582 (filed June 5, 1995), 08/693,161 (filed June 6, 1996), 08/462,837 (filed June 8, 1995), 08/486,863 (filed June 5, 1995), 08/486,857 (filed June 5, 1995), 08/489,869 (filed June 5, 1995), 08/482,813 (filed June 5, 1995), 08/724,752 (filed October 2, 1996), and 08/758,820 (filed December 3, 1996). See also Mendez et al. *Nature Genetics* 15:146-155 (1997) and Green and Jakobovits J. Exp. Med. 188:483-495 (1998). See also European Patent EP 0 463 151 (grant published June 12, 1996), International Patent Application WO 94/02602 (published February 3, 1994), International Patent Application WO 96/34066 (published October 31, 1996), and WO 96/24893 (published June 11, 1996).

15 An alternative for making transgenic mice that generate human antibodies is the "milkmaid" approach, wherein an exogenous Ig locus is introduced through the inclusion of pieces (individual genes) from the Ig locus. One or more VH genes, one or more DH genes, one or more JH genes, a first constant region, and a second constant region (preferably a gamma constant region) are formed into a construct for insertion into an animal. See U.S. Patent 5,843,807 to Surani et al. and U.S. Patents 5,545,806, 5,825,825, 5,625,126, 5,633,425, 5,651,016, 5,770,428, 5,789,660, and 5,814,318 each to Lonberg and Key, U.S. Patent 5,591,889 to Kriegerfort and Barna, U.S. Patents 5,812,205, 5,721,367, 5,789,215 to Barna et al., and U.S. Patent 5,843,753 to Choi and Dunn, and GenPharm International U.S. Patent Applications 07/674,748 (filed August 29, 1990), 07/575,962 (filed August 31, 1990), 07/610,279 (filed December 17, 1991), 07/853,408 (filed March 18, 1992), 07/904,068 (filed June 23, 1992), 07/990,880 (filed December 10, 1992), 08/058,131 (filed April 26, 1993), 08/098,782 (filed July 22, 1993), 08/155,301 (filed November 18, 1993), 08/181,739 (filed December 3, 1993), 08/158,699 (filed December 10, 1993), 08/208,741 (filed March 9, 1994). See also European Patent 648 073 B1, International Patent Applications WO 92/03918, WO 92/22646, WO 92/22647, WO 92/22670, WO 93/12217, WO 94/00589, WO 94/28585, WO 96/14436, WO 97/13852, and WO 98/24894.

Antibodies having changes in amino acid sequence from particular antibodies exemplified herein can be used in the method of the invention. For example, the sequences can have "substantial identity", meaning the sequence of the original and changed sequence, when optimally aligned, such as by the programs GAP or BESTFIT using default gap weights, share at least 80 percent sequence identity, preferably at least 90 percent sequence identity, more preferably at least 95 percent sequence identity, and most preferably at least 99 percent

sequences identify in the sequence of the entire antibody, the variable regions, the framework regions, or the CDR regions. Preferably, residue positions which are not identical differ by conservative amino acid substitutions. Conservative amino acid substitutions refer to the interchangeability of residues having similar side chains. For example, a group of amino acids having aliphatic side chains is glycine, alanine, valine, leucine, and isoleucine; a group of amino acids having aliphatic-hydroxyl side chains is serine and threonine; a group of amino acids having amide-containing side chains is asparagine and glutamine; a group of amino acids having aromatic side chains is phenylalanine, tyrosine, and tryptophan; a group of amino acids having basic side chains is lysine, arginine, and histidine; and a group of amino acids having sulfur-containing side chains is cysteine and methionine. Preferred conservative amino acid substitution groups are: valine-leucine-isoleucine, phenylalanine-tyrosine, lysine-arginine, alanine-valine, glutamic-aspartic, and asparagine-glutamine. For example, it is reasonable to expect that an isolated replacement of a leucine with an isoleucine or valine, an aspartate with a glutamate, a threonine with a serine, or a similar replacement of an amino acid with a structurally related amino acid will not have a major effect on the binding or properties of the resulting molecule, especially if the replacement does not involve an amino acid within a framework site. Whether an amino acid change results in a functional peptide can readily be determined by assaying the specific activity of the polypeptide derivative.

Fragments or analogs of antibodies or immunoglobulin molecules can be readily prepared by those of ordinary skill in the art. Preferred amino- and carboxy-termini of fragments or analogs occur near boundaries of functional domains. Structural and functional domains can be identified by comparison of the nucleotide and/or amino acid sequence data to public or proprietary sequence databases. Preferably, computerized comparison methods are used to identify sequence motifs or predicted protein conformation domains that occur in other proteins of known structure and/or function. Methods to identify protein sequences that fold into a known three-dimensional structure are known. Bowie et al. *Science* 253:164 (1991). Thus, those of skill in the art can recognize sequence motifs and structural conformations that may be used to define structural and functional domains in accordance with the invention.

Preferred amino acid substitutions are those which: (1) reduce susceptibility to proteolysis, (2) reduce susceptibility to oxidation, (3) alter binding affinity for forming protein complexes, (4) alter binding affinities, and (4) confer or modify other physicochemical or functional properties of such analogs. Analogs can include various mutants of a sequence other than the naturally-occurring peptide sequence. For example, single or multiple amino acid substitutions (preferably conservative amino acid substitutions) may be made in the naturally-occurring sequence (preferably in the portion of the polypeptide outside the domains) forming intramolecular contacts. A conservative amino acid substitution should not substantially change the structural characteristics of the parent sequence (e.g., a replacement amino acid

should not tend to break a helix that occurs in the parent sequence, or disrupt other types of secondary structure that characterizes the parent sequence). Examples of art-recognized polypeptide secondary and tertiary structures are described in *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984)); *Introduction to Protein Structure* (C. Brandon and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991); and Thornton et al. *Nature* 354:195 (1991)).

The antibody employed in the method of the invention can be labeled. This can be done by incorporation of a detectable marker, e.g., incorporation of a radiolabeled amino acid or attachment to a polypeptide of biotinyl moieties that can be detected by marked avidin (e.g., streptavidin containing a fluorescent marker or enzymatic activity that can be detected by optical or colorimetric methods). In certain situations, the label or marker can also be therapeutic. Various methods of labeling polypeptides and glycoproteins are known in the art and may be used. Examples of labels for polypeptides include, but are not limited to, the following: radioisotopes or radionuclides (e.g., ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{32}P , ^{35}S , ^{125}I , ^{131}I), fluorescent labels (e.g., FITC, rhodamine, biotinyl phosphors), enzymatic labels (e.g., horseradish peroxidase, β -galactosidase, luciferase, alkaline phosphatase), chemiluminescent, biotinyl groups, predetermined polypeptide epitopes recognized by a secondary reporter (e.g., leucine zipper pair sequences, binding sites for secondary antibodies, metal binding domains, epitope tags). In some embodiments, labels are attached by spacer arms of various lengths to reduce potential steric hindrance.

In another embodiment, the antibodies employed in methods of the invention are not fully human, but "humanized". In particular, murine antibodies or antibodies from other species can be humanized or primateized using techniques well known in the art. See e.g., Winter and Harris *Immunol Today* 14:43-48 (1993) and Wright et al. *Crit. Reviews in Immunol.* 12:125-158 (1992). The antibody may be engineered by recombinant DNA techniques to substitute the CH1, CH2, CH3, hinge domains, and/or the framework domain with the corresponding human sequences (see WFO 92/02190 and U.S. Patents 5,530,101, 5,585,089, 5,993,781, 6,592,792, 5,714,382, and 6,777,045). Also, the use of Ig cDNA for construction of chimeric immunoglobulin genes is known in the art (Liu et al. *P.N.A.S.* 84:3429 (1987) and *J.Immunol.* 138:3521 (1987)). mRNA is isolated from a hybridoma or other cell producing the antibody and used to produce cDNA. The cDNA of interest may be amplified by the polymerase chain reaction using specific primers (U.S. Patents 4,683,195 and 4,683,202). Alternatively, a library is made and screened to isolate the sequence of interest. The DNA sequence encoding the variable region of the antibody is then fused to human constant region sequences. The sequences of human constant region genes may be found in Kabat et al. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, N.I.H. publication no. 91-3242. Human C region genes are readily available from known clones. The choice of isotype will be guided by the desired effector

functions, such as complement fixation, or activity in antibody-dependent cellular cytotoxicity. Preferred isotypes are IgG1, IgG2, IgG3 and IgG4. Particularly preferred isotypes for antibodies of the invention are IgG2 and IgG4. Either of the human light chain constant regions, kappa or lambda, may be used. The chimeric, humanized antibody can then be expressed by conventional methods.

As noted above, the invention encompasses use of antibody fragments (included herein is the definition of "antibody"). Antibody fragments, such as Fv, F(ab)2 and Fab may be prepared by cleavage of the intact protein, e.g. by protease or chemical cleavage. Alternatively, a truncated gene is designed. For example, a chimeric gene encoding a portion of the F(ab)2 fragment would include DNA sequences encoding the CH1 domain and hinge region of the H chain, followed by a translational stop codon to yield the truncated molecule.

In one approach, consensus sequences encoding the heavy and light chain J regions may be used to design oligonucleotides for use as primers to introduce useful restriction sites into the J region for subsequent linkage of V region segments to human C region segments. C region cDNA can be modified by site directed mutagenesis to place a restriction site at the analogous position in the human sequence.

Expression vectors for use in obtaining the antibodies employed in the invention include plasmids, retroviruses, cosmids, YACs, EBV derived episomes, and the like. A convenient vector is normally one that encodes a functionally complete human CH or CL immunoglobulin sequence, with appropriate restriction sites engineered so that any VH or VL sequence can be easily inserted and expressed. In such vectors, splicing usually occurs between the splice donor site in the inserted J region and the splice acceptor site preceding the human C region, and also at the splice regions that occur within the human CH exons. Polyadenylation and transcription termination occur at native chromosomal sites downstream of the coding regions. The resulting chimeric antibody may be joined to any strong promoter, including retroviral LTRs, e.g. SV-40 early promoter, (Okayama et al. Mol. Cell. Bio. 3:280 (1983)), Rous sarcoma virus LTR (Gorman et al. P.N.A.S. 79:6777 (1982)), and moloney murine leukemia virus LTR (Grosschedl et al. Cell 41:385 (1985)); native Ig promoters, etc.

Human antibodies or antibodies from other species useful in practicing the invention can also be generated through display-type technologies, including, without limitation, phage display, retroviral display, ribosomal display, and other techniques that are well known in the art. The resulting molecules can be subjected to additional maturation, such as affinity maturation, as such techniques are well known in the art. Wright and Harris, Immunol Today 14:43-46 (1993), Hanes and Pluckhau PNAS USA 94:4937-4942 (1997) (ribosomal display), Partridge and Smith Gene 73:305-315 (1988) (phage display), Good TIBS 17:244-245 (1992), Orlitz et al. PNAS USA 87:8374-8382 (1990), Ruvet et al. Nuc. Acids Research 21:1091-1095 (1993), Hogerboom et al. Immunol. Reviews 150:43-68 (1992), Chiswick and McCafferty TIBTECH

10:30-84 (1992), and U.S. Patent 5,733,743. If display technologies are utilized to produce antibodies that are not human, such antibodies can be humanized as described above.

Using these techniques, antibodies can be generated to CTLA-4 expressing cells, CTLA-4 itself, forms of CTLA-4, epitopes or peptides thereof, and expression libraries thereof (see e.g. U.S. Patent 5,703,057) which can thereafter be screened for the activities described above.

Antibodies that are generated for use in the invention need not initially possess a particular desired isotype. Rather, the antibody as generated can possess any isotype and can be isotype switched thereafter using conventional techniques. These include direct recombinant techniques (see e.g., U.S. Patent 4,816,387); and cell-cell fusion techniques (see e.g., U.S. Patent Application 08730,839 (filed October 11, 1989).

The effector function of the antibodies of the invention may be changed by isotype switching to an IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE, or IgM for various therapeutic uses. Furthermore, dependence on complement for cell killing can be avoided through the use of bispecifics, immunotoxins, or radiolabels, for example.

Bispecific antibodies can be generated that comprise (i) two antibodies: one with a specificity for CTLA-4 and the other for a second molecule (ii) a single antibody that has one chain specific for CTLA-4 and a second chain specific for a second molecule, or (iii) a single chain antibody that has specificity for CTLA-4 and the other molecule. Such bispecific antibodies can be generated using well known techniques, e.g., Fanger et al. *Immunol Methods* 4:72-81 (1984), Wright and Harris, *supra*, and Trautner et al. *Int. J. Cancer (Suppl.)* 7:51-52 (1992).

Antibodies for use in the invention also include "knappabodies" (H et al. "Design and construction of a hybrid immunoglobulin domain with properties of both heavy and light chain variable regions" *Protein Eng* 11:345-57 (1997)), "minibodies" (Marin et al. "The affinity-selection of a minibody polypeptide inhibitor of human interleukin-6" *EMBO J* 13:5303-6 (1994)), "disabodies" (Holliger et al. "Disabodies: small bivalent and bispecific antibody fragments" *PNAS USA* 90:6444-6448 (1993)), and "janusins" (Trautner et al. "Bispecific single chain molecules (Janusins) target cytotoxic lymphocytes on HIV infected cells" *EMBO J* 10:3655-3659 (1991) and Trautner et al. "Janusin: new molecular design for bispecific reagents" *Int. J. Cancer Suppl* 7:51-52 (1992)) may also be prepared.

The antibodies employed can be modified to act as immunotoxins by conventional techniques. See e.g., *Vaccine Immunol Today* 14:252 (1993). See also U.S. Patent 5,184,554. Radiolabeled antibodies can also be prepared using well-known techniques. See e.g., Amstrong et al. in *Cancer Chemotherapy and Biotechnology* 655-666 (2d edition, Chatter and Longo, eds., Lippincott Raven (1995)). See also U.S. Patents 4,811,341, 4,735,210, 5,101,827, 5,102,990 (RE 35,600), 5,548,471, and 5,897,802.

35

Pharmaceutical Compositions and Administration

The antibodies employed in the invention can be incorporated into pharmaceutical compositions suitable for administration to a subject. Typically, the pharmaceutical composition comprises the antibody and a pharmaceutically acceptable carrier. As used herein, "pharmaceutically acceptable carrier" includes any and all solvents, dispersion media, coatings, antibacterial and antifungal agents, isotonic and absorption delaying agents, and the like that are physiologically compatible. Examples of pharmaceutically acceptable carriers include one or more of water, saline, phosphate buffered saline, dextrose, glycerol, ethanol and the like, as well as combinations thereof. In many cases, it will be preferable to include isotonic agents, for example, sugars, polysaccharides such as mannitol, sorbitol, or sodium chloride in the composition. Pharmaceutically acceptable substances such as wetting or emulsifying agents, preservatives or buffers, which enhance the shelf life or effectiveness of the antibody or antibody portion.

The antibodies may be in a variety of forms. These include, for example, liquid, semi solid and solid dosage forms, such as liquid solutions (e.g., injectable and infusible solutions), dispersions or suspensions, tablets, pills, powders, liposomes and suppositories. The preferred form depends on the intended mode of administration and therapeutic application. Typical preferred compositions are in the form of injectable or infusible solutions, such as compositions similar to those used for passive immunization of humans with other antibodies. The preferred mode of administration is parenteral (e.g., intravenous, subcutaneous, intraperitoneal, intramuscular). In a preferred embodiment, the antibody is administered by intravenous infusion or injection. In another preferred embodiment, the antibody is administered by intramuscular or subcutaneous injection.

Therapeutic compositions typically must be sterile and stable under the conditions of manufacture and storage. The composition can be formulated as a solution, microemulsion, dispersion, liposome, or other ordered structure suitable to high drug concentration. Sterile injectable solutions can be prepared by incorporating the antibody in the required amount in an appropriate solvent with one or a combination of ingredients enumerated above, as required, followed by filtered sterilization. Generally, dispersions are prepared by incorporating the active compound into a sterile vehicle that contains a basic dispersion medium and the required other ingredients from those enumerated above. In the case of sterile powders for the preparation of sterile injectable solutions, the preferred methods of preparation are vacuum drying and freeze drying that yields a powder of the active ingredient plus any additional desired ingredient from a previously sterile filtered solution thereof. The proper fluidity of a solution can be maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersion and by the use of surfactants. Prolonged absorption of injectable

36

-18-

compositions can be brought about by including in the composition an agent that delays absorption, for example, monostearate salts and gelatin.

The antibodies can be administered by a variety of methods known in the art, including, without limitation, oral, parenteral, mucosal, by-inhalation, topical, buccal, nasal, and rectal. For many therapeutic applications, the preferred route/mode of administration is subcutaneous, intramuscular, intravenous or infusion. Non-needle injection may be employed, if desired. As will be appreciated by the skilled artisan, the route and/or mode of administration will vary depending upon the desired result.

In certain embodiments, the antibody may be prepared with a carrier that will protect the compound against rapid release, such as a controlled release formulation, including implants, transdermal patches, and microencapsulated delivery systems. Biodegradable, biocompatible polymers can be used, such as ethylene vinyl acetate, polyanhydrides, polylactide acid, collagen, polyorthosilicate, and polylactic acid. Many methods for the preparation of such formulations are patented or generally known to those skilled in the art. See, e.g., *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

Dosage regimens may be adjusted to provide the optimum desired response. For example, a single bolus may be administered, several divided doses may be administered over time or the dose may be proportionally reduced or increased as indicated by the exigencies of the therapeutic situation. It is especially advantageous to formulate parenteral compositions in dosage unit form for ease of administration and uniformity of dosage. Dosage unit form as used herein refers to physically discrete units suited as unitary dosages for the mammalian subjects to be treated; each unit containing a predetermined quantity of active compound calculated to produce the desired therapeutic effect in association with the required pharmaceutical carrier. The specifications for the dosage unit forms of the invention are dictated by and directly dependent on (a) the unique characteristics of the antibody and the particular therapeutic or prophylactic effect to be achieved, and (b) the limitations inherent in the art of compounding such an active compound for the treatment of sensitivity in individuals.

An exemplary, non-limiting range for a therapeutically effective amount of an antibody administered in combination according to the invention is at least 1 mg/kg, at least 5 mg/kg, at least 10 mg/kg, more than 10 mg/kg, or at least 15 mg/kg, for example 1-21 mg/kg, or for example 5-21 mg/kg, or for example 5-15 mg/kg, or for example 10-15 mg/kg, or for example 15 mg/kg. The high dose embodiment of the invention relates to a dosage of more than 10 mg/kg. It is to be noted that dosage values may vary with the type and severity of the condition to be alleviated, and may include single or multiple doses. It is to be further understood that for any particular subject, specific dosage regimens should be adjusted over time according to the individual need and the professional judgment of the person administering or supervising the

37

-20-

administration of the compositions, and that dosage ranges set forth herein are exemplary only and are not intended to limit the scope or practice of the claimed composition.

In one embodiment, the antibody is administered in an intravenous formulation as a sterile aqueous solution containing 5 or 10 mg/ml of antibody, with 28 mM sodium acetate, 0.2 mg/ml polysorbate 80, and 140 mM sodium chloride at pH 6.5.

In one embodiment, part of the dose is administered by an intravenous bolus and the rest by infusion of the antibody formulation. For example, a 0.04 mg/kg intravenous injection of the antibody may be given as a bolus, and the rest of a predetermined antibody dose may be administered by intravenous infusion. A predetermined dose of the antibody may be administered, for example, over a period of at least one hour and a half to two hours to two and a half hours.

The invention also relates to an article of manufacture (e.g. a dosage form adapted for *in vivo* administration) comprising a human anti-CTLA-4 antibody in the amount effective to treat cancer (e.g. more than 10 mg/kg, at least 15 mg/kg, or 15 mg/kg, or 20 mg/kg). In certain embodiments, the article of manufacture comprises a container comprising a human anti-CTLA-4 antibody and a label and/or instructions for use to treat cancer.

Additional Therapeutic Regimens

The above described therapeutic regimens may be further combined with additional cancer treating agents and/or regimens, for example additional chemotherapy, cancer vaccines, signal transduction inhibitors, agents useful in treating abnormal cell growth or cancer, antibodies or other ligands that inhibit tumor growth by binding to IGF-1R, and cytokines.

When the mammal is subjected to additional chemotherapy, chemotherapeutic agents described above may be used. Additionally, growth factor inhibitors, biological response modifiers, anti-hormonal therapy, selective estrogen receptor modulators (SERMs), angiogenesis inhibitors, and anti-angiogens may be used. For example, anti-hormones, for example anti-estrogens such as Nolvadex™ (tamoxifen) or, anti-androgens such as Casodex™ (4'-cyano-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-3-methyl-5'-trifluoromethylpropionanilide) may be used.

In certain embodiments of the invention, the above described methods are combined with a cancer vaccine. Useful vaccines may be, without limitation, those comprised of cancer-associated antigens (e.g. BAGE, carcinoembryonic antigen (CEA), EBV, GAGE, gp100 (including gp100:209-217 and gp100:280-285, among others), HBV, HEF2-2/mu, HPV, HCV, MAGE, melanaglobin, MART-1/Melan-A, Mucin-1, NY-ESO-1, proteinase-3, PSA, RAGE, TRP-1, TRP-2, Tyrosinase (e.g., Tyrosinase:368-378), WT-1), GM-CSF DNA and cell-based vaccines, dendritic cell vaccines, recombinant viral (e.g. vaccinia virus) vaccines, and heat shock protein (HSP) vaccines. Useful vaccines also include tumor vaccines, such as those formed of melanoma cells, and can be autologous or allogeneic. The vaccines may be,

e.g., peptide, DNA or cell-based. These various agents can be combined such that a combination comprising, *inter alia*, gp100 peptides, Tyrosinase and MART-1 can be administered with the antibody.

Vaccines may be administered prior to, or subsequent to, stem cell transplantation. and when chemotherapy is part of the regimen, a vaccine may be administered prior to chemotherapy. In certain embodiments, the antibody of the invention may also be administered prior to chemotherapy. Vaccine may also be administered after stem cell transplantation and in certain embodiments concomitantly with the antibody.

The above described treatments may also be used with signal transduction inhibitors, such as agents that can inhibit EGFR (epidermal growth factor receptor) responses, such as EGFR antibodies, EGF antibodies, and molecules that are EGFR inhibitors; VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitors, such as VEGF receptors and molecules that can inhibit VEGF; and erbB2 receptor inhibitors, such as organic molecules or antibodies that bind to the erbB2 receptor, for example, Herceptin® (Genentech, Inc. of South San Francisco, California).

EGFR inhibitors are described in, for example in WO 95/19970 (published July 27, 1995), WO 98/14461 (published April 8, 1998), WO 98/03434 (published January 22, 1998), and United States Patent 5,747,488 (issued May 6, 1998), and such substances can be used in the present invention as described herein. EGFR-inhibiting agents include, but are not limited to, the monoclonal antibodies ERFITUX (ImClone Systems Incorporated of New York, New York), and ABX-EGF (Abgenix Inc. of Fremont, California), the compounds ZD-1875 (AstraZeneca), BIBX-1362 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. of Annandale, New Jersey), and OLX-103 (Merck & Co. of Whitehouse Station, New Jersey), VEGTC-310 (Vertex Research) and EGF fusion toxin (Genagen Inc. of Hopkinton, Massachusetts). These and other EGFR-inhibiting agents can be used in the present invention.

VEGF inhibitors, for example SU-5416 and SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, California), can also be employed in combination with the antibody. VEGF inhibitors are described for example in WO 98/24440 (published May 20, 1999), PCT International Application PCT/US98/00797 (filed May 3, 1998), in WO 98/21919 (published August 17, 1998), WO 98/51422 (published December 2, 1998), United States Patent 5,834,804 (issued November 10, 1998), WO 98/50386 (published November 12, 1998), United States Patent 5,883,113 (issued March 18, 1999), United States Patent 5,888,020 (issued March 23, 1999), United States Patent 5,782,783 (issued August 11, 1998), WO 98/10349 (published March 4, 1999), WO 97/32838 (published September 12, 1997), WO 97/22195 (published June 28, 1997), WO 98/44093 (published December 3, 1998), WO 98/2438 (published January 22, 1998), WO 99/16755 (published April 8, 1999), and WO 98/02437 (published January 22, 1998). Other examples of some specific VEGF inhibitors useful in the

present invention are IM882 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington); M/C-1C11 monoclonal antibody, AVASTIN (Genentech, Inc., San Francisco, CA); and angiostatin, a synthetic ribozyme from Ribozyme (Boulder, CO) and Chiron (Emeryville, CA).

5 ErbB2 receptor inhibitors, such as GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), and the monoclonal antibodies AR-209 (Aronox Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas) and 2B-1 (Chiron), can furthermore be combined with the antibody, for example those indicated in WO 98/02434 (published January 22, 1998), WO 98/35148 (published July 15, 1998), WO 98/35132 (published July 15, 1998), WO 98/02437 (published January 22, 1998), WO 97/13760 (published April 17, 1997), WO 95/19970 (published July 27, 1995), United States Patent 5,657,458 (issued December 24, 1998), and United States Patent 5,877,305 (issued March 2, 1999). ErbB2 receptor inhibitors useful in the present invention are also described in EP1029853 (published August 23, 2000) and in WO 00/44728, (published August 3, 2000). The ErbB2 receptor inhibitor compounds and substance described in the aforementioned PCT applications, U.S. patents, and U.S. provisional applications, as well as other compounds and substances that inhibit the ErbB2 receptor, can be used with the antibody in accordance with the present invention.

20 The treatments of the invention also be used with other agents useful in treating abnormal cell growth or cancer, including, but not limited to other agents capable of enhancing antitumor immune responses, such as additional, different, CTLA4 antibodies, and other agents also capable of blocking CTLA4; and anti-proliferative agents such as farnesyl protein transferase inhibitors, and c-myc inhibitors, such as the c-myc antibody Vismen, c-myc inhibitors, p53 inhibitors, and the like.

25 Where the antibody of the invention is administered in combination with another immunomodulatory agent, the immunomodulatory agent can be selected for example from the group consisting of a dendritic cell activator such as CD40 ligand and anti-CD40 agonist antibodies, as well as enhancers of antigen presentation, enhancers of T-cell tropism, inhibitors of tumor-related immunosuppressive factors, such as TGF- β (transforming growth factor beta), and IL-10.

30 The present treatment regimens may also be combined with antibodies or other ligands that inhibit tumor growth by binding to IGF-1R (Insulin-like growth factor 1 receptor). Specific anti-IGF-1R antibodies that can be used in the present invention include those described in PCT application PCT/US01/51113, filed 12/20/01 and published as WO02/033686.

35 The antibody of the invention may also be administered with cytokines such as IL-2, IFN- γ , GM-CSF, IL-12, IL-18, and FLT-3L.

The treatment regimens described herein may be combined with anti-angiogenesis agents, such as MMP-2 (matrix-metalloproteinase 2) inhibitors, MMP-9 (matrix-

metalloproteinase 9) inhibitors, and COX-II (cyclooxygenase II) inhibitors, can be used in conjunction with the antibody in the method of the invention. Examples of useful COX-II inhibitors include CELEBREXTM (celecoxib), valdecoxib, and rofecoxib. Examples of useful matrix metalloproteinase inhibitors are described in WO 98/23172 (published October 24, 1996), WO 96/27583 (published March 7, 1996), European Patent Application 97304871.1 (filed July 8, 1997), European Patent Application 99308617.2 (filed October 29, 1999), WO 99/07597 (published February 26, 1999), WO 98/03518 (published January 29, 1999), WO 99/34918 (published August 13, 1999), WO 98/34916 (published August 13, 1998), WO 98/32788 (published August 6, 1998), WO 98/30595 (published July 16, 1998), European Patent Publication 808048 (published July 13, 1994), European Patent Publication 891798 (published July 24, 1999), WO 90/05713 (published May 23, 1990), WO 96/52810 (published October 21, 1996), WO 99/32888 (published October 21, 1999), WO 99/39867 (published June 17, 1999), PCT International Application PCT/US98/01110 (filed July 21, 1998), European Patent Application 99022332.1 (filed March 25, 1999), Great Britain patent application number 9912981.1 (filed June 3, 1999), United States Provisional Application 60/148,484 (filed August 12, 1999), United States Patent 5,883,848 (issued January 26, 1999), United States Patent 5,881,510 (issued January 19, 1999), and European Patent Publication 780385 (published June 24, 1997). Preferred MMP-2 and MMP-9 inhibitors are those that have little or no activity inhibiting MMP-1. More preferred are those that selectively inhibit MMP-2 and/or MMP-9 relative to the other matrix-metalloproteinases (i.e. MMP-1, MMP-2, MMP-4, MMP-5, MMP-8, MMP-7, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-12, and MMP-13).

Some specific examples of MMP inhibitors useful in the present invention are AG-3340, RO 32-3555, RS 13-8830, and the compounds recited in the following list:

- 23 3-[(4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl)-(1-hydroxycarbonyl-cyclopentyl)-amino]-propionic acid;
- 2-mo-3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxamide;
- (2R, 3R) 1-[4-(2-chloro-4-fluoro-benzoyloxy)-benzenesulfonyl]-3-hydroxy-3-methyl-piperidine-2-carboxylic acid hydroxamide;
- 30 4-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid hydroxamide;
- 3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl-(1-hydroxycarbonyl-cyclobutyl)-amino]-propionic acid;
- 4-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid hydroxamide;
- 35 (R) 3-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-3-carboxylic acid hydroxamide;

(2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-methyl-benzoyloxy)-benzenesulfonyl]-3-hydroxy-3-methyl-piperidine-2-carboxylic acid hydroxamide;

3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-1-hydroxycarbonyl-1-methyl-ethyl-amino)-propionic acid;

5 3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-4-hydroxycarbonyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-amino)-propionic acid;

3-oxo-2-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxamide;

3-oxo-2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxamide; and

10 (R) 3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-tetrahydro-furan-3-carboxylic acid hydroxamide;

and pharmaceutically acceptable salts and solvates of acid compounds.

The invention is further described in the following non-limiting examples.

15

EXAMPLES

Example 1

A study was conducted using a human anti-CTLA-4 antibody designated 11.2.1. A single dose of the antibody was administered intravenously as a bolus (0.01 and 0.1 mg/kg dose levels) or over a period of one hour (1 to 10 mg/kg dose levels) or two and a half hours (15 mg/kg dose level) as a sterile aqueous solution containing 5 or 10 mg/ml of antibody, with 20 mM sodium acetate, 0.2 mg/ml polyclonal IgG, and 140 mM sodium chloride at pH 5.5. Objective tumor responses were observed.

The following dosages (in mg/kg) were administered: 0.01; 0.1; 1.0; 3.0; 8.0; 10.0; and 15.0. A majority of patients suffered from melanoma, advanced metastatic disease; two patients had stage III melanoma; four patients had renal cell carcinoma and one patient had colon cancer. Three patients received 0.01 mg/kg; three patients received 0.1 mg/kg; three patients received 1 mg/kg; eight patients received 3 mg/kg; five patients received 8 mg/kg; 11 patients received 10 mg/kg; and six patients received 15 mg/kg.

The antibody was surprisingly effective at 15 mg/kg. At this dose, three objective tumor responses (two complete responses and one partial response) were observed.

The results of the patients who appeared to have obtained certain clinical benefit are represented in the following table, in which the following abbreviations are utilized: AWD: alive with disease; CR: complete response; docet: docetaxel; LN: lymph node; NE: not measurable; NED: not evidence of disease; PD: progression of disease; post-Tx: post-therapy; PR: partial response; RFA: radio-frequency ablation; SC: subcutaneous; SD: stable disease; SX: surgery; tam: tamoxifen; thal: thalidomide; XRT: radiotherapy.

35

-25-

	Pt	Site of disease	Dose (mg/kg)	Response	Current Status	Post-Tx	OS (months)
5	1	LN, lung	0.01	SD	NED	CTLA4, vaccine, SX (brain)	26+
	2	Lung	1	SD	AWD (PD to brain)	CTLA4, vaccine, tam+thal, XRT	23+
	3	Bone	1	PD	NED	CTLA4, SX (LN)	23+
	4	LN, SC	3	SD	NED	Vaccine, SX (LN, SC)	22+
	5	Lung	3	CR	NED	CTLA4	21+
10	6	Bone	10	SD	AWD (ongoing SD)	Dexam, tam+thal	17+
	7	Lung, peritoneal, Omental, SC	10	SD	AWD (ongoing PR)	Revisited	12+
	8	LN	10	SD	AWD (ongoing SD)	Revisited	7+
15	9	Liver	15	PD	NED	SX (liver), adjuvant vaccine	12+
	10	Lung	15	PR	AWD (ongoing PR)	CTLA4	11+
	11	Lung	15	CR	NED (ongoing CR)	None	10+
	12	Lung	15	NE	NED	None	10+
20	13	Liver	15	PD	NED	RFA, SX (small bowel)	10+
	14	Lung	15	CR	NED (ongoing CR)	None	10+

Example 2:

Patients suffering from solid tumors, such as breast cancer including metastatic breast cancer, testicular cancer, ovarian cancer, small-cell lung cancer, neuroblastoma and pediatric sarcomas are treated with a combination of chemotherapy, stem cell transplantation and human anti-CTLA-4 antibody 11.2.1.

The patients receive intravenous infusions of 60 mg of cyclophosphamide per kilogram of body weight on each day 7 and day 8 before transplantation, followed by an intravenous infusion of 25 mg of fludarabine per square meter of body-surface area on each of the last five days before transplantation.

Stem cell transplants are prepared by mobilizing stem cells from the bone marrow by treating the donor with granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). Following mobilization, the stem cells are collected from donor's peripheral blood using CB 3000 Biotect Cell Separator™ (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL) as described in Williams et al., Bone Marrow Transplantation 8: 128-33 (1990) and Hillier et al., Transfusion 33: 3-16-21

843

-25-

(1993). Stem cell transplants are administered by infusion through a large-bore central venous catheter.

Alternatively, bone marrow is collected from the donor's posterior or anterior iliac crests with the donor under general or spinal anesthesia. About 10 to 15 ml/kg of marrow is aspirated, placed in heparinized media, and filtered through 0.3- and 0.2-mm screens to remove fat and bony spicules. Depending on the clinical situation, the collected marrow is further processed by removing red cells to prevent hemolysis in ABO-incompatible transplants or by removing donor T cells to prevent graft-versus-host disease(GVHD).

Thirty days after transplantation, the patients are administered 15 mg/kg of antibody 11.2.1 by infusion over a period of two and a half hours. Patient group(s) designated for treatment with multiple antibody doses receive an additional 15 mg/kg dose at three or six months after transplantation.

The effect of treatment is monitored by observing disease endpoints such as extended survival, disease-free survival (time to recurrence), response rate, duration of response and/or time to progression.

While the invention has been disclosed with reference to specific embodiments, it is apparent that other embodiments and variations of this invention may be devised by others skilled in the art without departing from the true spirit and scope of the invention. The appended claims are intended to be construed to include all such embodiments and equivalent variations.

94

-27-

CLAIMS

1. A method of treating cancer in a mammal comprising administering to said mammal more than 10 mg/kg of a human anti-CTLA-4 antibody.
2. The method of claim 1 comprising administering to said mammal at least 15 mg/kg of a human anti-CTLA-4 antibody.
3. The method of claim 1 comprising administering to said mammal 15 mg/kg of a human anti-CTLA-4 antibody.
4. A method for the treatment of cancer in a mammal comprising administering an effective amount of a human anti-CTLA-4 antibody to a mammal who has undergone stem cell transplantation.
5. The method of claims 1-4, wherein said mammal is a human.
6. The method of claims 4-5, wherein said stem cell transplantation is selected from the group consisting of bone marrow transplantation, peripheral blood stem cell transplantation, allogeneic stem cell transplantation, and autologous stem cell transplantation.
7. The method of claims 4-5, wherein said mammal received high-dose chemotherapy prior to stem cell transplantation.
8. The method of claim 7, wherein an agent used in said chemotherapy is at least one agent selected from the group consisting of busulfan, cyclophosphamide, melphalan, thiotepa, carmustine, epirubicin, fludarabine, and etoposide.
9. The method of claims 4-5, wherein said mammal received total-body irradiation prior to stem cell transplantation.
10. The method of claims 1 or 4, wherein said cancer is selected from the group consisting of breast cancer, including metastatic breast cancer, lung cancer, including small-cell lung cancer, bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head or neck, melanoma including cutaneous or intraocular malignant melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, testicular cancer, uterine cancer, carcinoma of the fallopian tube, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina, carcinoma of the vulva, Hodgkin's Disease,

non-Hodgkin's lymphoma, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system, cancer of the thyroid gland, cancer of the parathyroid gland, cancer of the adrenal gland, sarcoma of soft tissue, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemias including acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, solid tumors of childhood, lymphocytic lymphomas, cutaneous T cell lymphoma, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis, neoplasm of the central nervous system (CNS), primary CNS lymphoma, tumor angiogenesis, spinal axis tumor, brain stem glioma, pituitary adenoma, Kaposi's sarcoma, epidermoid cancer, squamous cell cancer, t-cell lymphoma, environmentally induced cancers including those induced by asbestos, myeloma, neuroblastoma, and pediatric sarcomas.

11. The method of claims 1-10, wherein said human anti-CTLA-4 antibody is an antibody selected from the group consisting of an antibody having the amino acid sequence of antibody 4.1.1, antibody 4.13.1, antibody 4.14.3, antibody 6.1.1, and antibody 11.2.1.

12. The method of claims 1-10, wherein said human anti-CTLA-4 antibody has the amino acid sequence of antibody 10D1.

13. The method of claims 1-10, wherein said human anti-CTLA-4 antibody has CDR amino acid sequences of the heavy and light chain of an antibody selected from the group consisting of antibody 4.1.1, antibody 4.13.1, antibody 4.14.3, antibody 6.1.1, and antibody 11.2.1.

14. The method of claims 1-10, wherein said human anti-CTLA-4 antibody has variable region amino acid sequences of the heavy and light chain of an antibody selected from the group consisting of antibody 4.1.1, antibody 4.13.1, antibody 4.14.3, antibody 6.1.1, and antibody 11.2.1.

15. The method of claims 1-10, wherein said human anti-CTLA-4 antibody cross-competes with an antibody selected from the group consisting of antibody 4.1.1, antibody 4.13.1, antibody 4.14.3, antibody 6.1.1, and antibody 11.2.1.

48
50**FIG. 1C****4.1.1 IgG2 Heavy Chain Protein**

HSDPGLSNVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGHSLRLSCVAGSTTFSS
 HGGGVVRQAPQKGLSNVAVINFDQRKYYADSVKQAPTISNDNSQFTLFLQSN
 ELRAEDTAVVTCARQGHFGPPDTWQQOFLVTVSRASFTGQPSVPFLAPCRSTSS
 ESTAALQCLVEDYTFHPTVTVSRASGALTSGVKTYPAVLQSSQLYSLSSVTVT
 SSMFGTQTTCNVDRKPSPTKVDKTVRKCCVECPFCFAPFVAGTSTVLYFPK
 PKDTLAKISRTFETVCVVDVSRSDPFRVQPHSTVDGVEVETAKTAPRHSQPHST
 PKRVSEVLTQVHQMLAGHETKCKVENKULPAPIEKYISKPSQQPREPQVTLF
 PRREHSTQCVSLACLVEKSTPFDLAVSRHSQGPEDNYFTYFHLDSGDSST
 LYSKLTQVKSDSQGQNV7SCSVKRALESHYTQLSLSLSPK

(SEQ ID NO:3)

FIG. 1D**4.1.1 IgG2 Heavy Chain cDNA N2940**

ATGGAAGTTTGGGCTGGGCTGGGTTTTCTCTCGTTGCTCTTTTAAAGGAG
 GTTCTCCAGTGTCTCAGGTCCAGCTGGTGGGATCTGCGGAGAGGCGGTGGTCCAGC
 CTGGAGGTTCCCTGAGACTCTCTCTGTGAGCGTCTGGAATCAGCTTCAGTGGC
 CATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAGGCGGCTCGAGTGGGTGGC
 AGTTATATGTTATGATGGAAGAAATGAAATACTATCCAGACTCCGTGAAGGCC
 GATTCACCATCTCCAGAGACAAATCCAGAACACCGCTGTTCTGCAAAATGAAAC
 AGCTTAAAGCCGAGGACAGGCTGTGTATTTACTGTGGGAGAGAGGTCACCTT
 CGGTCTTTTACTACTGGGCGCAGGGAACCTTGGTCAAGCTCTCTCTCAGGCT
 CCACCAAGGCGCATCGGTCTTCCCGCTGGCGCGCTGCTCCAGGAGCACCTCC
 GAGAGCACAGCGCGCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGGAGCGGT
 GACGTTGTCTGTGAACCTCAGGCGCTCTGACCAAGCGCGTGCACAGCTTCCAG
 CTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAAGCGTGGCC
 TCCAGCAACTTCCGACCCAGACCTTACAGCTGCAAGCTTACATGACAGCCCAAG
 CAGACCAAGGTGGACAAAGACAGTTGAGGTCGAAATGTTGTGAGTGGCCAC
 CGTCCCAAGCACCTGTGACAGGACCGTCAAGTCTTCTCTTCCCGCCGAAA
 CCGAGGACAGCTCATGATCTCCCGGACCGCTGAGGTCAGCTGGGTGGTGGT
 GAGCGTGAGCCAGGAGACCGGAGGTCAGTTCAACTGGTACGTGAGAGCGG
 TGGAGGTGCATATGCCAAGACAAAGCCAGGGAGGAGCAGTTTCAAGGCAAG
 TTCCGTGTGTTCAAGCTCTCAGCTTGTGACCAAGGACTGGCTGAGAGGCA
 GGAATACAGTGCAGGCTCTCAACAAAGGCTTCCAGCGCCCAATGAGAGAAA
 CCATCTCCAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACAGCTTCCG
 CCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTCAGGCTGAGCTGCTGTGAA
 AGGCTTCTACCCAGCGACATGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGCAGCGG
 AGAACAACTACAGAGACCACTCCCATGCTGGACTCCGACCGCTCTCTTCTT
 CTCTACAGCAAGCTCAGCGTGGACAGAGCAAGGTGGCAGCGGGAACGTCTT
 CTCTATGCTCCGTGATGCAAGGCTCTGCACAACTACTACAGCGAGAGGCGC
 TCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA

(SEQ ID NO:4)

FIG. 10**6.1.1 kappa Chain Protein**

KFFFAQLLPFLILLNLSPFTCKIVLTQSPGTLFSLSPGERATLECRASQFVS
 SYLAHTQQKPGQAPRLIYHVSERATGIPOUFEQSSSTOFTLTISRLKPEY
 AVYTCQDTGIKFTYQPGTHYDDEKTVAAPEVFLVFPEDQLKSTASVPCLL
 KSTFPREAKVORIKVIDNALQSHFQSLSVTEQDSKDSYHLSPFTLTLSRADYKQK
 KVIACEVTHQGLSSVVTKSPRDKK (SEQ ID NO:13)

FIG. 1P**11.2.1 IgG2 Heavy chain DNA:**

ATGCGAGTATTGGGCTGAAGCTGGGTTTTCCTCCTTCTCTTTTAAAGAG
 GTTTCCTCAGTGTTCAGGTGCAAGTGTGTGAGTCTGGGGGAGGCTGTGTCACG
 CTGGGAGGCTCCCTGAGACTCTCTGTGTCAGGCTCTGGATTTCACCTTCAGTAGC
 TATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC
 AGTTATATGATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAAGACTCCGTGAAGGGCC
 GATTCACCATCTCCAGAGACAAATCCAAGAACAGCTGTATCTGCAGATGAAC
 AGCTGAGAGCCGAGAGACAGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCCAGAGGG
 AGCTACCTTTACTACTACTACTACGATATGGAAGTCTGGGGCCAGGGACCA
 CGGTCAAGCTCTCTTCAGCTCCACCAAGGGGCCATCTGTCTTCCGCTGGCG
 CCTTCTCCAGGAGCAGCTCCGAGAGCACAGGGGCTCTGGGCTGGCTGGTCAA
 GGACTACTTCCCGAAGCGGTGACGGTGTCTGTGGAATCAAGGCTCTGAACCA
 GCGGCTGCAACCTTCCAGCTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTACTGCTC
 AGCAGCTGTGTGACCGTCCCTCCAGCAACTTCCGCAAGCAGCTTACCTG
 CAAGTATGATCACTAAGCTCCAGCAACCAAGGTGGACAGACAGTTGAGCSCA
 AATGTGTGTGAGTGGCCACCGTGGCCAGCACCACCTGTGTGAGGAGCGTCA
 GTCTTCTCTTCCGCGCAAAAGCCAGGACAGCTCAATCTCCCGAGCGCC
 TGGGTACGCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCTCAGTACAGACCCGAGGTCCAGT
 TCAACTGGTACGTGGAGGGCGTGGAGGTGCAATAAGCCAGACAAAGCCAGG
 GAGGAGCAATTCAACAGCAGCTTCCGTGTGTGAGCGTCTCAGCGTTGTGCA
 CCAGGACTGGCTGAACCGCAAGAGTACAGTGCAGGTTCTTCAACAAAGGCT
 TCCAGGCGCCCATCGAGAAACCACTCCAAAGCCAAAGGGCAGGCGCCAGAA
 CCACAGGTGTACACCTTGGCCCATCCCGGAGAGAGATGAGCAGAAACAGGT
 CAGCTGAGCTGGCTGGTCAAAAGCTTCTACCCGAGCGACATCGCGGTGGAGT
 GGGAGAGCAATGGGCAAGCCGAGAGAACACTACAAGATCCACCTCCATGCTG
 GACTCGAGCGCTCTCTCTCTCTTACAGCAAGCTCAGCGTGGACAAAGAGAG
 GTGGCAGCAGGGGAGCTCTCTCATGCTCCGTGATGCAAGAGCTCTGCAC
 ACCACTACAGCCAGAGAGAGCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA
 (SEQ ID NO: 46)

S
S
S**FIG. 1Q****11.2.1 IgG2 Heavy Chain Protein:**

QVQLVDSGQGVVQPGQLSLSCAASQPTFESTYGRDVRQAPGGLDHWAVTW
 DGEHETTYADSVGRFTIIRDSKNTFLVQRRSLAKDTAVVYCARDFRGATLY
 YYYTGSDVWGQQTIVTVSSASTKGTENVFPIAPCSRPTSESTAALGCLVNDTP
 RFVTVGNSQALTSQVHTTFAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSDQSTQTYTCHVDH
 KPSHTKVDSTVERKCCVECPFCFAPFVADIPSVFLS FPKPNDTLKIDRTTAVTC
 VVVDSHEDPEVQPSWYVDQVEVDIAKTQPREQTSTSTPEVVEVLTVVHQDEL
 NGKHYSKRVHKKLPAPIEKTIKTRQQPKPEPCVYTLAPFERDENTQGVSLTC
 LVKQTFPSDIAVENKESNQPFIDRYTTFPHLDSDGSTFLYSELTVDLSRQGG
 NVFSCSRGIBALHHTYTKHLLSLSPK (SEQ ID NO:17)

FIG. 1R**11.2.1 IgG2 Kappa Chain DNA:**

ATGGAACAGAGAGGAGTCCCGGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTACTCT
 GGCTCCGAGAGGAGGACATGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
 CTGCTGCACTCTGTAGGAGACAGATCACCATCACTTCCCGGCGAGTCAAGG
 CATTAACAGCTATTTGAAATGGTATCAACAGAAACCAAGGAAAGCCCTAAAC
 TCCGTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAGAGTGGGTTCCCATCAGGTTCAGT
 GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAAGCACTCTCCAGCTGA
 AGATTTTGCAGTTACTACTGTCAACAGTATTACAGTACTCCATTCACTTTGG
 GCCTCGGAGCAAGTGGAAATCAACCAACTGTGGCTGCACCATCTGCTTC
 ATCTTCCCGCCATCTGA TGGCAGTTGAAATCTGGAACTGCTCTGTGTGTG
 CCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGAGGCAAAATACAGTGGAAAGTGGATA
 ACGCCCTCCAAATCGGTTACTCCAGAGAGTGTTCACAGAGCAGGACAGCAAG
 GACAGCACCTACAGCTCAGCAGCAGCCTGACGCTGAGCAAAAGCAGACTACGA
 GAAAGACAAAGTCTACCCCTGCGAAATCACTTCATCAGGCTGAGCTCCCGG
 TCACAAAGAGCTTCAACAGAGGAGAGTGTTCAGTGA (SEQ ID NO:18)

FIG. 1S**11.2.1 IgG2 Kappa Chain Protein:**

DIQMTQSPSSLSASVDGVITTCRASQISINSLDWYQOKPKKAPKLLIYAAS
 LQSGVPSRPDSGSGTDFTLTISIQLQPEDFATYYCOQYISPTFTQVTKVHI
 KRTVAAPSVFIFPPSDDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRAKVQWVKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYERKHEVYACEVTHQGLSSPVTKSFTRG
 EC (SEQ ID NO: 19)

45
56**FIG. 1T****4.13.1 Heavy Chain DNA:**

CAGGTGCACTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGAGGTCCCT
 GAGACTCTCTGTGCAAGCGTCTGGATTCACTTCAGTATGTCATGGCATGCACT
 GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGTGGCAATTATATGTTAT
 GATGGAGGAAATAAAGACTATGCAAGCTCCGTGAAGGCCGATTCACCATCTC
 CAGAGACAAATTCAGAACACGCTGTATTTCGAATGAACAGCCTGAGAGCCG
 AGGACAGCGCTGTATATTACTGTCCGAGAGTGGCCCACTGGGGCACTTAC
 TACTGGGGCCAGGAAACCTGGTCAAGCTCTCTTCAAGCTCCAGCAAGGGCC
 ATCGTCTTCCCGCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACTCTGAGAGTCAAGCG
 CCTGGGCTGCTGTTCAGGACTACTTCCCGAAGCCGTGACGGTGTGTG
 AACTCAGGCTCTCTGACCAAGCGCGTGCACAGCTTCGCACTGTCTTACAGTC
 CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCTGGTGAAGCTGCGCTCCAGCAACTTC
 GCACCTAGACCTTACCTTGCAGCTGATCACAAGCCCAACACCAAGGTTG
 GACAGACAGTTGAAGGCAATGTTGTGTGAGTGGCCAGCTGCGGAGCAGC
 AACTGTGCAAGAGCGTCACTCTCTCTTCCCGGCAAGCCAGGAGCAGCC
 TATGATCTCCCGAGCCCTGAGCTCACTGCTGTGTGTGAGCTGAGGCTAC
 GAGAGCCCTGAAGTTCAGTTCAGTGTGAGCTGAGCGCTGAGAGTGCATAA
 TCCAGACAAAGCCAGCGGAGGAGCACTTCAACAGCACTTCGGTGTGTGCA
 GCTCTCTCAGCTGTGTGCAAGAGCTGGCTGAGCGCAAGAGTACAGTGC
 AGGTTCTCAACAAGGCGCTCCAGCGCCCATGAGAGAAAGCATCTCCAAAC
 CAAGGCGAGCCCGAGAACCAAGGTGTACAGCTTCCCGCATCCCGGAGG
 AGATGACCAAGAACCAAGTCAAGCTTACCTGCTGTGCAAGGCTTCTACCC
 AGGACATCGCGGTGAGTGGAGAGCAATGGGCAAGCGGAGAACACTACAA
 GACCAAGCTTCCATGCTGAGCTCCAGCGCTCTCTCTCTTCTACAGCAAGC
 TCAGCTGGAACAAGAGCAGGTGGCAGCGGAGAGCTTCTCTCATGCTCGTG
 ATCATGAGGCTCTGCACAGCACTACAGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCC
 GGTAAATGA (SEQ ID NO: 88)

FIG. 1U**4.13.1 Heavy Chain Protein:**

QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTPSRHQIEMVRQAPGKLEWVAVIY
 DIERIDYADEVNRPTISRDHFKITLYLQDELRAEDTAVYTCARVAPLQPLD
 YWGQGTILVTVSSASTKQPSVFFLAPCSRSTSESTAALGCLVNDYFPSPVTVSN
 NKGALTGGVHTFFAVLQSSLYFLSSVTVPSSTGTGTCTTCNVDEKPSNTKV
 DKTVELKCCVECFPCAPFVAGPSVFLPPFPEDTLNISRTPEVTCVVDVEN
 EDPEVQPHWYVDGVNDAKTKFREDQPSSTFEVVSVLTVVGDMLAQKSYK
 KVSFRLPAP IHTLISKTKQGFREPOVTLFPELEENTENQVSLTCLVNDYFP
 SDIAYVNEENQGFPEHTYKTFPMLDGQGFLLYSKLTVDEHNQGGVPSCEV
 NKEALHNHTQKSLSLSPK (SEQ ID NO: 89)

57

FIG. 1V**4.13.1 Kappa Chain DNA:**

GAATTTGTGTTGAAGCAGTCTCCAGGCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAG
AGCCACCCCTCTCCTGCAGGCCAGTCAAGTTGTCAAGAGCTACTTAGCCCTGGT
ACCAAGCAGAAAGCTGAGCCAGGCTCCAGGCTCTCTCATCTATGGTGCATCCAGC
AGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGAGCAGTGGGTTCTGGACAGACTT
CACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCCTGAGGATTTTGCAGTGTATTACTGTC
AACAGTATGGTAGGTCACCATTCAGTTTCGGCCCTGGGACCAAGTAGATATC
AAGCGAAGCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA
GTTGAAATCTGAAACTGCTCTGTGTGTGCTGCTGAAATTAAGTTCTATGCCA
GAGAGGCCAAGTACAGTGGAGGAGTGGATAACGCCCTCCAATGGGTAAGTCC
CAGGAGAGTGTCAAGAGCAAGACAGCAAGGACAGCAGCTACAGCCCTCAGCAG
CAGCTGAGCCTGAGCAAGTACAGTACAGAGAACACAAAGTCTAGCCCTGCG
AAGTCAGCCATCAGGGCCCTGAGCTGCGCCCTCAGCAAGAGGCTTCAACAGGGCA
GAGTGTAG (SEQ ID NO: 90)

FIG. 1W**4.13.1 Kappa Chain Protein:**

STVLTQSPGTLSTLSPQERATLSCHASQSVSSYLAWYQQKPKQAPALLITGASS
RATGIFDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGRSPFTFGSGTKVDI
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWVKVDIALQSQT
QESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSIADYRKHKVYACEVTHQQLSSPVTKSPNRG
EC (SEQ ID NO: 91)

Figure 2A

[illegible]

5/15

Figure 3

[illegible]

FIG. 4A

A27 Gene Product
NIVLQDQSTLSPGKATLSCASQVTEKLA^{CDS1}NTQKPGQAPRLIT^{CDS2}ASGATGIDPFGSGSGSTPLATISLKKEDPAVTC^{CDS3}QNTIRSE
(SEQ ID NO: 22)

4.1.1 Kappa Chain Protein
QSGQELSPGKATLSCASQVTEKLA^{CDS1}NTQKPGQAPRLIT^{CDS2}ASGATGIDPFGSGSGSTPLATISLKKEDPAVTC^{CDS3}QNTIRSE
FGQTEVKIKETVAAPSVVIFPQDQKSPTASVVCLENYTHRAK
(SEQ ID NO: 23)

4.8.1 Kappa Chain Protein
QSGQELSPGKATLSCASQVTEKLA^{CDS1}NTQKPGQAPRLIT^{CDS2}ASGATGIDPFGSGSGSTPLATISLKKEDPAVTC^{CDS3}QNTIRSE
FGQTEVKIKETVAAPSVVIFPQDQKSPTASVVCLENYTHRAK
(SEQ ID NO: 24)

4.14.3 Kappa Chain Protein
QSGQELSPGKATLSCASQVTEKLA^{CDS1}NTQKPGQAPRLIT^{CDS2}ASGATGIDPFGSGSGSTPLATISLKKEDPAVTC^{CDS3}QNTIRSE
FGQTEVKIKETVAAPSVVIFPQDQKSPTASVVCLENYTHRAK
(SEQ ID NO: 25)

NO DISSEMINATION

FIG. 4B

6.1.1 Kappa Chain Protein

QHEPTLSEPGHMAELSCNPSQSCSSLLAHTQDQQAHPFLVYQSERHATVQWPSHMS;DTTQKILHNSQFVYTCQDQSLQVY
CDS1 CDS2 CDS3
NADQKQVHLCVIAHSPVIFPFGDQLKSTLVCLLHPTKRAVQ
(SEQ ID NO: 26)

4.10.2 Kappa Chain Protein

EQPTLSEPGHMAELSCNPSQSCSSLLAHTQDQQAHPFLVYQSERHATVQWPSHMS;DTTQKILHNSQFVYTCQDQSLQVY
CDS1 CDS2 CDS3
PQSTVPIHRTVAPSVIFPFGDQLKSTLVCLLHPTKRAVQ
(SEQ ID NO: 27)

4.13.1 Kappa Chain Protein

QHEPTLSEPGHMAELSCNPSQSCSSLLAHTQDQQAHPFLVYQSERHATVQWPSHMS;DTTQKILHNSQFVYTCQDQSLQVY
CDS1 CDS2 CDS3
PQSTVPIHRTVAPSVIFPFGDQLKSTLVCLLHPTKRAVQ
(SEQ ID NO: 28)

Page 18 of 37

NO DISSEMINATION

24

Page 19 of 37

FIG. 6

110/126 Gels Protein

110/126 Gels Protein
(Seq ID NO: 34)
CDS1 CDS2 CDS3

2.1.3 Kappa Chain Protein

2.1.3 Kappa Chain Protein
(Seq ID NO: 35)
CDS1 CDS2 CDS3

[illegible]

12.3.1 Kappa chain protein

[illegible]

23/219 Gene Product

UNCLASSIFIED//FOR OFFICIAL USE ONLY
(REQ ID NO: 38)

12.9.1 Kappa Chain Protein

FORNASTICBROCHLIMBENTITLWLOFOSFOLLYLHEDRANVDFSCGCHTFLALNVAENVTTCBLOLTLZ
CMB1 CMB2 CMB3

PGGTAVEIKTAPSVIFPPSUNASSIASVCLASIFIR
(SEQ ID NO: 39)

Figure 9A-(1)

4.1.1 Heavy Chain DNA

ATGAGGCTG	GGCTGAGCTG	GGTTTTCCTC	GTGCGTCTW	TAAGAGGTG	50
CGAGTTCAG	GTGAGCTGG	TGAGTCTGG	GGAGGCTG	GTCCAGCTG	100
GGAGTCCCT	GGAGTCTCC	TGTGTAGCG	CTGATTGAC	CTTCAGTAC	150
CATGACATG	ACTGGGTCC	CCAGGCTCC	GGCAGGCGC	TGAGTGTCT	200
GGCAGTATG	TGATATGAT	GAGCAATAT	ATCTATGCA	GACTCCCTCA	250
AGGCTGATT	CAGCATCTC	AGAGCAATC	CCAGATACAC	GCTGTTTCTG	300
CAATATACA	GGCTGAGAG	CGAGGACAC	CGCTGCTAT	ACTATGCTAG	350
AGAGGTGAC	TGCGTCTCT	TGAGTACTG	GGCCAGGAG	ACCTGCTGCA	400
GGTCTCTCT	AGCTTCCAG	AGAGGCTCAT	CGCTCTTCC	CGTGGGCTCC	450
TGCTCCAGG	GCACCTCCG	GGCAGACGC	GTCTTGGCT	GCCTGCTCA	500
GGACTACTT	CCCAACCCG	TGAGGCTGT	GTGAGTCTA	GGCTCTCTGA	550
CGAGGCTCT	GCAGACCTT	CGAGTGTCC	TAGAGTCTT	AGGACTCTAC	600
TGCTCCAGG	GGCTGCTAG	GGTGGCTCT	AGCACTCTG	GCAGGCTAG	650
CTAGCTCTG	AGCTGATAT	ACAGGCTAG	CAAGCTTAG	GTGAGCTAG	700
CACTGAGCG	CAATGTTCT	GTGAGTCTG	CAGCTGCTG	AGGAGCTCT	750
GTGAGGAGC	CGTCACTCT	CTCTTCTCC	CCAAAGCTC	AGGAGCTCT	800
CATGATCTG	CGAGGCTCT	AGCTCACTG	CGTGTGCTG	GAGGCTAG-CC	850
AGGAGGCTC	CGAGTCTCA	TGAGTCTG	AGTGTGCTG	CGTGTGCTG	900
CATATGCTC	AGCAAGGCT	AGGAGGAGG	CACTCTCTA	GCAGCTCTC	950
TGCTGCTAG	GTCTGCTAG	TGCTGCTAG	GGCTGCTG	AGGAGCTAG	1000
AGTACAGTG	CAAGTCTCT	AGCAAGGCT	TGCTGCTCT	CACTGCTAG	1050
AGCTCTCTA	AACTGCTAG	GCAGGCTCT	GAGCTGCTG	TGCTGCTCT	1100
GGCTGCTCT	CGAGGCTAG	TGCTGCTAG	CGAGTCTAG	CTGAGCTCT	1150
TGCTGCTAG	CTCTGCTCT	AGCACTCTG	CGCTGCTCT	CGAGGCTCT	1200
GGCTGCTCT	AGCACTCTA	CAAGGCTCT	CGCTGCTCT	TGCTGCTCT	1250
CGCTGCTCT	TGCTGCTCT	CGAGTCTCT	CGCTGCTCT	AGCACTCTCT	1300
AGCACTCTCT	CGCTGCTCT	TGCTGCTCT	TGCTGCTCT	TGCTGCTCT	1350
GACTAGCTCT	AGCACTCTCT	CTCTGCTCT	CGCTGCTCT	GA	1392

(SEQ ID NO:49)

4.1.1 Heavy Chain Protein

MEGLSVVFL	VALLAGVQCG	VOLVLAGGCV	VQVRSLLRL	CVASGPTFMS	50
EGGVNVQAF	GKLENVAVI	WYDGVNKYKA	DSVGGRTFL	KDHSKTLFL	100
QVGLRARDT	AVTTCARQD	PGPTDNGGG	TLVTVSAST	KDGVVFLAL	150
CSRTSNGTA	ALGCLVDTY	PGPTVSWNS	GLVTSQVST	PAVLQSSHL	200
SLSEVVTVS	SNPTGTITY	NVDEKPSNTK	VDRVVRKCC	VECTPCRAF	250
VAGSVVFLP	PKPKDTLHS	ETPEVTCVV	DVSHKDPVQ	PNVTVGVSV	300
WVAKKQVNS	QVNSVPRVS	VLVTVQDNL	SKSVYCKYS	NKGLAPINK	350
TVSKTKQFA	EPQVTLTPS	ANMTKQVTS	LVCLVGGTY	SDVAVNSST	400
GGPENVYKT	PPMLDSGGS	VLYNKLAVDK	SRVQGVVVS	DSVNVKALCK	450
HYTKSLALS	PKK				462

(SEQ ID NO:51)

69

Figure 9A-(2)**4.1.1 Kappa Chain DNA**

ATGGAAACCG	CAAGCCAGCT	TCCTCTCCTC	CTCTACTCT	GGCTCCGGA	50
TACGACCGGA	GAATTTGTGT	TGACCGAGTC	TCCAGGCACC	CTGTCTTGT	100
CTCCAGGGGA	AAGAGCCACC	CTCTCCTGCA	GGCCAGTCA	GAGTATTAGC	150
AGCAGCTTCT	TAGCCTGAT	CCAGCAGAGA	CTGGCCAGG	CTCCAGGCT	200
CCCTATCTAT	GGTCATCTA	GCAGGCCGAC	TGGCATCCCA	GACAGATTCA	250
GTGACAGTGG	GTCTGGGACA	GACTTCATC	TGACCATGAG	CAGACTGGAG	300
CTGAAAGATT	TTCAGATGGA	TTACTGTCAG	CAGTATGGTA	CTTCAGCCTG	350
GACCTTCGAC	CAGGGAGTCA	AGGTGGAAT	CAGACGAACT	GTGCTGCAC	400
CATCTGTCTT	CATCTTCCG	CCATCTGATG	AGCTGTTGGA	ATCTGGAACT	450
GGCTCTGTTG	TGTGCTGCT	GATTAAGTTC	TATCCGAGGA	AGGCCAAGGT	500
ACAGTGGGAG	GTGGATTAAG	GGCTCCATTC	GGTAACTCC	CAGGAGAGTG	550
TGACAGAGCA	GGCAGGCAAG	GACAGCACT	ACAGGCTTAG	CAGCAGCCTG	600
AGCTTGAGCA	AAGCAGACTA	GGAGAAACAC	AAATCTTAGG	CCTGCGAAGT	650
CAGCCATCG	GGCTGAGCT	CGCCCTCAG	AAGAGCTTC	AACAGGGGAG	700
ATGTTAG					700

(SEQ ID NO:42)

4.1.1 Kappa Chain Protein

MTFAQLLP	LLKALPDTG	HYLTQSPGT	LSLPPGRAT	LSRASQGIS	50
SEFLAWYQR	PGAPRLLY	GASRATGIF	DEFSGGQGT	DTLTISNLE	100
PEDAVYKCU	QVQSPWIFG	QGTVEIKKT	VAAPSVTIF	PDDEQLKAGT	150
ASVVCILNEP	YPRKAVQNK	VGNALQSEN	QKSVTEQDSK	ISTVLSSTL	200
TLKADTEK	KVYACEVTEQ	GLSPVTKSF	NRRC		235

(SEQ ID NO:43)

2-2

Figure 9B-(1)

4.0.1 Heavy Chain DNA

ATGCAATTTG	GGCTGAGCTG	GGTTTCTCTG	GTTCCTCTTT	TAAAGGTTGT	50
CGAGTGTCAG	GTGAGCTG	TGAGTCTG	GGAGGCTG	GTCCAGCTG	100
GGAGGTCTCT	GAGCTCTCT	TGTACAGCT	CTGATTCAC	CTTCAGTAC	150
TATGCAATGC	ACTGAGTCCG	CCAGGCTCCA	GGCAGGCGC	TGAGTGGT	200
GGCAGTTATA	TGATATGATG	GAAATAATA	ACACTATG	GACTCCGTGA	250
AGGCGCAATT	CACCATCTCT	AGTACAAAT	CCAGAACAC	GCTGTATCTG	300
CAATGAAACA	GGCTGAGAGC	CGAGGACACG	GCTGTATAT	ACTGTGCGAG	350
AGAGAGAGAG	CTGGGCTCT	ACTTTGACTA	CTGGGCTCAG	GGAGCCCTGG	400
TCAGCTCTCT	CTCAGCTCTC	ACCAAGGCGC	CATCGCTCTT	CCCCCTGGCG	450
CCCTGCTCCA	GGAGCAGCTC	CGAGAGCACA	GGGCGCTG	GCTGCTGGGT	500
CAGGACTACT	TTCGCGAGC	CGGTGAGCT	GTCTGAGAC	TGAGGCGCTC	550
TCAGCAGCGG	CTGCAACAC	TTCGAGCTG	TGTAACATC	CTCAGGACTC	600
TACTCCCTCA	GCAGCTGCT	GACCTGCGC	TCCAGCAACT	TGAGCAGCCA	650
GACTTACACC	TGCAACGAG	ATCACAAGCC	CAGCAACACC	AGGTGAGACA	700
AGACGTTGA	GGCAAAATGT	TGTGTGAGT	GGCAGCTG	CCAGGAGACA	750
CCCTGCGCAG	GACCTCTCAT	CTTCTCTTTC	CCCCCAAGC	CGAGGAGCAC	800
CTCATGATC	TCCGAGCTCC	CTGAGGTAC	GTGCTGCTG	GTGAGCTGA	850
GCTACGAGAG	CCCGAGGCTC	CACTTCAACT	GCTACGCTGA	CGGCTGCGAG	900
GTGATTAATG	CCAGACAAA	GGCAGGCGAG	GAGCACTTCA	ACAGCAGCTT	950
CCGTGTGCTC	AGCTCTCTCA	CCGTGTGCTA	CCAGGACTG	CTGAGCTGCA	1000
AGAGTACAA	GTGCAAGCTC	TCCAAACAG	GGCTCCAGC	CCCATGCGAG	1050
AAACCATCTC	CCAAACCAA	AGGCGAGCCC	CGAGAACAC	AGGTGTACAG	1100
CTTCCCCCA	TCCCGGAGG	AGATGAGCAA	GAACGAGCTC	AGCTTACCT	1150
GGCTGGTCAA	AGCTTCTAC	CCAGGCTACA	TGCGCTGGA	GTGAGCTGAG	1200
AAAGGAGCA	CGAGAACAC	CTACAGAGC	ACAGCTCCCA	TGCTGAGCTC	1250
CGAGGCTCC	TCTTCTCTCT	ACAGCAAGCT	CAGCTGAGC	AGAGCAGCT	1300
GGCAGCAGG	GAAGCTCTTC	TGATGCTCCG	TGATGCTGA	GCTCTGAGC	1350
AACCACTACA	CGAGAGAGG	CCTCTCCCTG	TCTCCGCTA	AATGA	1395

(SEQ ID NO: 4)

4.0.1 Heavy Chain Protein

KHPGLNVTFL	VALLRSTVCCQ	VQLVHSGGGV	VQPGRLRLS	CTASGPTFEN	50
YGNHWVRQAF	QKLEHWVAVI	WYDGSKHYG	DSVKGRTIS	SNNSKPTLYL	100
QNSLRAGDT	AVTTCARGER	LGHYFDTHGQ	GLVTVSSAS	TROPSTVPLA	150
PCSRSTSTST	AALGCLVKDT	PPRPVTVDSI	SGALTSGVST	PPAVLQSGGL	200
YSLSSVTVTF	SNPGTQTTT	CHVDKLPST	KVDKTVERRC	CVECTPCPAP	250
PVAGPSVFLY	PPKIDTLNI	SKTPTVTCVV	VDVHSDPSTV	QPNWYVDSVS	300
VGNKTKPRE	SGPSTTVRVV	SVLTVVHGDW	LGKSTYCKV	SKKSLFAPIS	350
KTISKTKQPF	RSPQVYTLPP	SRKNTKIQV	SLTCLVKGPT	PEDIAVENES	400
WQPFSTNYKT	TFFNLDSGDS	FFLYSKLTVD	KRNQCGSVF	SCSVHRLALN	450
NKTTQKSLSL	SPGX				464

(SEQ ID NO: 4)

21
22

Figure 9B-(2)

4.8.1 Kappa Chain DNA

```

ATGGAACCC CAGCCAGCT TCTGTCCTC CTGCTACTCT GCTGCCAAG 50
TACCACCGGA GAAATTGTG TGACGCAATC TCCAGGCACC CTGCTTTGT 100
CTCCAGGGGA AAGAGCCACC CTCTCCTGCA GGAACCAATG TACGACAGT 150
TACTTAGCCT GGTACCAACA GAAACTGGC CAGGCTCCCA GCTCCTCAT 200
CTATGGTCCA TCCAGCAGGG CCACTGGCAT CCCAGACAGG TTCAGTGCA 250
GTGGGTCTGG GACAGACTTC ACTCTACCA TCAGCAGACT GAGGCTGAA 300
GATTTGCAAG TCTATTACTG TCAGCAATAT GGCATCTCAC CTTCACTTT 350
CGCCGAGCG ACCAAGGTGG AGATCAAGCG AACTGTGGCT GCACCATCTG 400
TCTTCATCTT CCGCCATCT GATGAGCAGT TGAATCTGG AACTGCTCT 450
GTGTGTGCCC TCTGAAATAA CTCTATCCC AGAGAGGCGA AATACAGTG 500
GAGGTGGAT AACGCCCTCC AATCGGTAA CTCCAGGAG AGTGTACAG 550
ACCAAGCAG CAGGACAGC ACCTACAGCC TCAGCAGCAC CTTGAGCTG 600
AGCAAGCAG ACTACGAGAA ACACAAAGTC TACGCTGCG AATCACCCA 650
TCAGGCTCTG AGCTGCCCC TCACAAAGAG CTTCACAGG GAGAGTCTT 700
AG
    
```

(SEQ ID NO:46)

4.8.1 Kappa Chain Protein

```

MUTPAQLLFL LLLHLFDTS EIVLTQSPQ LSLSPGERAT LQCTEVSSS 50
YLAWSQQKPS QAPLLIYGA SRRATQIDR FSGSGSDTDF TLTIKLEPS 100
DYAVYXCOQT QISPTFGG IKVHIXTVA APSVPIFPDS DEQLASGTAS 150
VVCILMNFYP RRAKVQNKVD NALQSGNSQS EVTSQDSKDE TYLESTLTIL 200
SKADYKDKV YACEVTHQGL SSPVTKFNR GEC
    
```

(SEQ ID NO:47)

72

Figure 9C**4.14.1 Heavy Chain DNA**

```

CCTGGGAGGT CCTGAGACT CTCCTGTGCA GCCTCTGGAT TCACCTTCAG 50
TAGTCATGGC ATCCACTGGG TCCGCCAGGC TCCAGGCAGG GGGCTGGAGT 100
GGGTGGCAGT TATATGGTAT GATGGAGAA ATAAAGACTA TCCAGACTCC 150
GTGAAGGGCC GATTCACCAT CTCGAGAGAC AATTCGAGA AGACCTGTA 200
TTTGCAATG AACAGCCTGA GAGCCGAGGA CACGGCTGTG TATTAAGTGT 250
CGAGAGTGGC CCCACTGGGG CCACTTGAAT ACTGGGGCCA GGGAAACCTG 300
GTCACCGTCT CCTCAGCCTC CACCAAGGOC CCATCGGTCT TCCCCCTGGC 350
GCCCTGCTCC AGGAGCACCT CCGAGAGCAC AGCGGCCCTG GCGTGGCTGG 400
TCAAGGACTA CTTCCCCGAA CCGGTGACGG TGTCTGGGAA CTCAGGCCT 450
CTGACCAGCG GCCTGCACAC CTTCCGAGCT GTCTACAG 489

```

(SEQ ID NO:48)

4.14.2 Heavy Chain Protein

```

PGRSLRLSCA ASGPTPSSHQ IHWVQAFGK GLEWVAVINW DGRKKDYADS 50
VKGKPTISBD NSIKILYLQN NELRAEDYAV YTCARVAPLG FLEWNGQGT 100
VTVSSASTRG PSVFFLAPCS RSTSESTAL GCLVKDYFPE FVTVSHNSGA 150
LTSQVHTPPA VLQ 163

```

(SEQ ID NO:49)

4.14.3 Kappa Chain DNA

```

GGCACCTGT CTGTGCTCC AGGGGAAGA GCCACCTCT OCTGCAGGOC 50
CAGTCAGAGT GTACAGAGCT ACTTAGCCTG GTACCAGCAG AAACCTGGCC 100
AGGCTCCAG ACTCTCATC TATGTTGAT CCAGCAGGOC CACTGGCATC 150
CCAGACAGGT TCAGTGGCAG TGGTCTGGG ACAGACTTCA CTCTACCAT 200
CAGCAGACTG GAGCCTGAGG ATTTGCAAT GTATTACTGT CAGCAGTATG 250
GTAGGTCACC ATTCACTTC GGGCCTGGGA CCAAGTGGG TATCAAGCGA 300
ACTGTGGCTG CACCATCTGT CTTCATCTTC CCGCCATCTG ATGAGCAGTT 350
GAAATCTGGA ACTGCCCTCTG TTGTGTGCT GCTGAATAAC TTCTATCCCA 400
GAGAGGCCAA AGTACAG 417

```

(SEQ ID NO:50)

4.14.4 Kappa Chain Protein

```

GTLSLSPGER ATLSCRASQS VBSYLAANYQQ KPGQAPRLLI YGASSRATGI 50
PDRFSQSGSG TDFTLTISAL SPEDFAVYTC QQYGRSPFTF GPOTKVDIKR 100
TVAAPSVFIF PPSDEQLRSG TASVCLLNS PYPRKAVQ 139

```

(SEQ ID NO:51)

23 f

Figure 9D-(1)**6.1.1 Heavy Chain DNA**

ATGGAGTTTG	GGCTGAGCTG	GCTTTTCCTC	GTTCCTCTTT	TGAGAGGTGT	50
CCAGTGTTCAG	GTGCAGCTGG	TGAGTCTTGG	GGGAGGCGTG	GTCCAGCTTG	100
GGAGGTCCCT	GAGACTCTCC	TGTACAGCGT	CTGATTTCAC	CTTCAGTAGT	150
TATGGCATGC	ACTGGGTCCG	CCAGGCTCCA	GGCAAGGGGC	TGGAGTGGGT	200
GGCAGTTATA	TGGTATGATG	GAAGCAATTA	ACACTATGCA	GACTCCGCGA	250
AGGGCCGATT	CACCATCTCC	AGAGACAATT	CCAAGAACAC	GCTGTATCTG	300
CAAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACACG	GCTGTGTATT	ACTGTCCGAG	350
AGCCGGACTG	CTGGGTACTT	TTGACTACTG	GGGCCAGGGA	ACCCGTGGTCA	400
CCGTCTCCTC	AGCCTCCACC	AAGGGCCCAT	CGGTCTTCCC	CCTGGCAGCC	450
TGCTCCAGGA	GCAGCTCCGA	GAGCACAGCG	GGCTTGGGCT	GGCTGGTCAA	500
GGACTACTTC	CCGAAACCGG	TGAAGGTGTC	GTGGAAGTCA	GGCGCTCTGA	550
CCAGCGGCGT	GCACACCTTC	CGAGCTGTCC	TACAGTCCTC	AGGACTCTAC	600
TCCCTCAGCA	GGTGGTGAGC	CGTGGCCTCC	AGCAACTTCC	GCAGCCAGAC	650
CTACACCTGC	AACGTAGATG	ACAAGCCCCG	CAACACCAAG	GTGGACAGAA	700
CAATTGAGCG	CAAAATGTTG	GTCTAGTGGC	CACCGTGGCC	AGCAGCACCT	750
GTGGCAGGAC	CGTCAGTCTT	CCTCTTCCCC	CCAAAACCCA	AGGACAGCCT	800
CATGATCTCC	CGAGCCCTCG	AGGTACAGTG	CGTGGTGGTG	GACGTGAGCC	850
ACAAGAGCCC	CGAGGTCCAG	TTCAGTGGT	ACGTGGAGCG	GGCTGGAGTG	900
CATAATGCCA	AGCAAAAGCC	ACGGGAGGAG	CAGTTCAACA	GCACGTTCCG	950
TGTGGTCAGC	GTCTCAGCCG	TGTGCACCA	GGACTGGCTG	AACGGCAGGG	1000
AGTACAAGTG	CAGGTCTTCC	AACAAAGGCC	TCCAGCCCCC	CATCGAGAAA	1050
ACCATCTCCA	AAACCAAGGG	CGAGCCCCGA	GAACACAGGG	TGTACAGCCT	1100
GGCCCCATCC	CGGAGGAGAA	TGACCAAGAA	CCAGGTCAAG	CTGACCTGCC	1150
TGGTCAAAAG	CITCTACGCC	AGCGACATCG	CGTGGGAGTG	GGAGAGCAAT	1200
GGGAGAGCCG	AGAACAACTA	CAAGACCACA	CCTCCCATGC	TGGACTCCGA	1250
CGCTCCCTTC	TTCCTCTACA	CGAGCTCAC	CGTGGACAGG	AGCAGGTGGC	1300
AGCAGGGGAA	CGTCTTCTCA	TGCTCCGTGA	TGATGAGGC	TCTGCACAGC	1350
CATTACAGCG	AGAGAGCCCT	CTCCCTGTCT	CGGGTAAAT	GA	1392

(SEQ ID NO: 52)

6.1.1 Heavy Chain Protein

MDPGLSNVFL	VALLSGVQCQ	VQLVESGGGV	VHGRSLRLS	CTAGGTFSSG	50
YGNHWVRQAP	GRGLSNVAVI	WDGSHKHYA	DRAGRPFTIS	RDNHKKFLYL	100
QMSLRADDT	AVYTCARAGL	LGTFDYWGCG	TLVTVSSAST	KSPSVFPLAP	150
CSRSTSESTA	ALGCLVEDYF	PEFVIVSNHS	GALTSGVHTF	PAVLQSSGLY	200
SLSESVTVPS	SNFGTQTYTC	NVDKIDSKTK	VDKIVSRKCC	VSCDFCPAPP	250
VAGPSVFLFP	PKPKDTLMIS	KTFEVTGVV	DVSHEDPEVQ	FHWYVDGVHV	300
ENAKTEPREE	QFNSTFRVVS	VLTVEQDNL	SGKHYCKKVS	SGGLSPATIK	350
TISKTEGQPR	SPQVTLPPS	RRENTKQVS	LTCLVDSFYP	SDIAVENWESN	400
GQPEHNTKTT	PFHLDSDGSF	FLYSKLTVDK	SRNQGGNVFS	CSVHGDALHN	450
NYTQKSLSL	FGK				463

(SEQ ID NO: 53)

A
24**Figure 9D-(2)****6.1.1 Kappa Chain DNA**

ATGGAAAGCT	CAGGCGAGCT	TCTCTTCCTG	CTGCTACTCT	GGCTCCCGAG	50
TACGAGCGGA	GAAATTGTGT	TGAGCGAGTC	TCCAGGCACC	CTGTCTTTGT	100
CTCCAGGCGA	AAGAGCCACC	CTCTCTGTGA	GGGCCAGTCA	AAGTGTTCAGC	150
AGCTACTTAG	CCTGGTACCA	ACAGAAAGCT	GGCCAGGCTC	CCAGGCCCTT	200
CACTATAGGT	GTATCCAGCA	GGGCCACTGG	CATCCGAGAC	AGGTTCAAGTG	250
GCAGTGGGTC	TGGGACAGAC	TTCACTCTCA	CCATCAGCCAG	ACTGGAGGCT	300
GAAGATTTTG	CAGTGTATTA	CTGTGAGCAG	TATGGTATCT	CACCATTCAC	350
TTTCGGCCCT	GGGACCAAG	TGGATATCAA	ACGAACTGTG	GCTGCACCAT	400
CTGTCTTCAT	CTTCCCAGCA	TCTGATGAGC	AGTTGAAATC	TGGAACTGCC	450
TCTGTGTGT	GGCTGCTGAA	TAACTTCTAT	CCGAGAGAGG	CCAAAGTACA	500
GTGGAAAGTG	GATAACGCTC	TCCAATCGGG	TAACTCCGAG	GAGAGTGTCA	550
CAGAGCAGGA	CAGCAGGAC	AGCACCACAA	GCCTCAGCAG	CACCCGTGAGG	600
CTGAGCAAG	CAGACTACGA	GAAACACAAA	GTCTAGGCTT	GCGAAGTCAC	650
CCATCAGGAC	CTGAGCTCAG	CCGTCCAAAA	GAGCTTCAAC	AGGGGAGAGT	700
GTTAG					705

(SEQ ID NO:54)

6.1.1 Kappa Chain Protein

NEIPAQLIPL	LLIWLSDTTE	SIVLTQSPQT	LSLSPGERAT	LSCRASQSVS	50
SYLANTQCKP	QQAPRPLIYG	VSSRATGIPD	RFSGSGSOTD	PLTISRLEHP	100
EDPAVYTQQ	YGISPFYFGP	GTKVDIKRTV	AAPSVYIYFP	SDQLRSGTGA	150
SVVCLINDPY	PRKAVQHWV	DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSTILT	200
LSKADYRHK	VYACEVTEQG	LSHFVTKSFH	RQEC		234

(SEQ ID NO:55)

25

Figure 9E**1.1.1 Heavy Chain DNA**

```

GACCTGGTCC AGCCTGGGAG GTCCCTGAGA CTCTCCTGTG CAGCCTCTGG 50
ATTCACTTTC AGTAGCTATG GCATGCACTG GGTCCGCCAG GCTCCAGGCA 100
AGGGCTGCGA GTGGGTGGCA GTTATATGGT ATGATGGGAG TATTAAATAC 150
TATGCAGACT CCCTGAAGGG CCGATTCACC ATCTTCAGAG ACAATTCCAA 200
GAACACGCTG TATCTGCAGT TGAACAGCCT GAGAGCCGAG GACACGCTG 250
TGTATTACTG TCGGAAGAGG GCCCGTATAA TAACCCCTTG TATGGACGTC 300
TGGGGCCAGG GGACCACGGT CACCGTCTCC TCAGCCTCCA CCAAGGGGCC 350
ATCGGTCTTC CCGCTGGGCG CCTGCTCCAG GAGCACCTCC GAGGACACAG 400
CGCGCTGGG CTGCTGCTG AAGGACTACT TCCCGGAGCC GGTGACGCTG 450
TCGTGGAAGT CAGGCGCTCT GACCAACGCG GTGCACACTT TOCCAGCTGT 500
CCTACAG 507

```

(SEQ ID NO: 16)

1.1.1 Heavy Chain Protein

```

GVVQPSRLS LSCAAGPTP SSTGDNVRLQ AFGHLEHVA VINYDGSNRY 50
YADSVGRFT IARDNSNITL YLQNSLRAS DTAVTTCARG ARIITPCMDV 100
WGQGITVTS RASTGPFVF FLAPCRMTS ESTALGCLV KDYFPFPTV 150
SWNSGALTSG VETFPVVLQ 169

```

(SEQ ID NO: 17)

1.1.1 Kappa Chain DNA

```

CAGTCTCCAT CCTCCCTGTC TGCATCTGTA GGAGACAGAG TCACCATCAC 50
TTGCCGGGCA AGTCAGAGCA TTAACACCTA TTTAATTTCG TATCAGCAGA 100
AACCAGGGAA AGCCCTAAC TTCCTGATCT CTGCTACATC CATTTTGCAA 150
AGTGGGGTCC CATCAAGGTT CCGTGGCAGT GCTCTGCGGA CAAATTTGAC 200
TCTCACCATC AACAGTCTTC ATCTGGAAGA TTTTGCAACT TACTACTGTC 250
AACAGAGTTA CAGTAACCCA TTCATTTCG GCCCTGGGAC CAAAGTGGAT 300
ATCAACGAA CTGTGGCTGC ACCATCTGTC TTCATCTTCC CGCATCTGA 350
TGACAGTTG AATCTGGAA CTGCTCTGT TGTGTGCTG CTGATTAAT 400
TCTATCCGAG AGAGGCCAAA GTACAGTGGG AGGTGGATAA CCGCTCCAA 450
TCGGGTA 458

```

(SEQ ID NO: 53)

1.1.1 Kappa Chain Protein

```

QSPSSLASV GDRVTITCR SSSINTYLTW YQKPGIAPN FLISATSILO 50
SGVPERFPGS GGGTNPILT IHLNPFDPAT YTCQSYNTF STFGFTKVD 100
IKRTVAAPSV FIFPPEDSQL KGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ 150
SG 152

```

(SEQ ID NO: 54)

Figure 9F**4.18.2 Heavy Chain DNA**

```

GGCTGCTCC AGCTGGGAG GTCCCTGAGA CTCTCTCTG TAGCTCTCG 50
ATTCACTTC AGTAGTCATG GCATCCACTG GGTCCGCGAG GCTCCAGGCA 100
AGGGCTGGA GTGGGTGCA GTTATATGCT ATGATGGAG AATAAAGAC 150
TATGCAACT CGGTGAAGG CCGATTCACC ATCTCCAGAG ACAATTCGA 200
GAACAGCTG TATTGCAAA TGAACAGCT GAGAGCGAG GACAGGCTG 250
TGTATTAAG TCGAGAGTG GCGGCACTG GCGCACTTA CTAAGGCGC 300
CAGGGAAGC TGGTCACCT CTCTCAGCC TCCACCAAG GCCATCGCT 350
CTTCGCGCT GCGGCTGCT CCAGAGACAC CTCGAGAGC ACAGGCGCC 400
TGGCTGCTT GGTCAAGGAC TACTTCCCG AACCGTGAAC GGTGTCTGT 450
AACTAGGCG CTCTGACCG CCGGTGACAC ACCTTCCAG CTGTCTACA 500
G 501

```

(SEQ ID NO:60)

4.18.2 Heavy Chain Protein

```

GVVQPERSLR LSCVAGGFIF SSGQIHVVQK AFDNLSHVA VIVDGRKKD 50
YADSVKGRFT ISRDHSKNTL YLQNSLRAS DAVYYCARV AFLGFLDYWG 100
GDTLVTVSEA STQPSVFFL APCSRSTSES TAALGCLVKD YFPSTVSW 150
NSGALTSGVH TFFAVLG 167

```

(SEQ ID NO:61)

4.18.2 kappa Chain DNA

```

TCTCCAGGCA CCTGTCTTT GTCTCCAGGG GAAAGAGCCA CCTCTCTCTG 50
CAGGCGCAGT CAGAGTATTA GCAGCAATTT CTAGCGCTGG TACCAAGAGA 100
AAGCTGGCCA GGTCCCGAG CTCTCATCT ATCTTCATC CAGCAGGCGC 150
ACTGCAATC CAGACAGTTT CAGTGGCAGT GGTCTGGGA CAGACTTCAC 200
TCTACCATC AGCAGACTGG AGCTGAGGA TTTTGCATTA TATTACTGTC 250
AGCATATGG TACGTACCA TTCACTTTC GCGCTGGGAC CAAAGTGGAT 300
ATCAAGCGAA CTGTGCTGC ACCATCTGTC TTCACTTTC GCGCATCTGA 350
TGAGCAGTTG AAATCTGAA CTGCTCTGT TGTGTGCTG CTGAATAACT 400
TCTATCCGAG AGAGGCCAAA GTACAG 426

```

(SEQ ID NO:62)

4.18.2 kappa Chain Protein

```

SPGTLSSPG ERATLSRAS QHISNPLAN YQKPGQAPR LLIYRPSRA 50
TGIPDSFSGS GSDTFILTI SRLPEDFAL YTCQYGTSP FTFGGTKVD 100
IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KGTASVVCL LNIYPREAK VQ 142

```

(SEQ ID NO:63)

Figure 9G**2.1.1 Heavy Chain DNA**

```

TCGGGCCCTAG GACTGGTGAA GCCTTCACAG ATCTGTGCCC TCACCTGCAC 50
TGTCTCTGGT GGTCCATCA GCAGTGGTGG TCACTACTGG AGCTGGATCC 100
GCCAGCACCC AGGGAAGGOC CTGGAGTGGG TTGGGTACAT CTAATTACAT 150
GGGAACACCT ACTACAACCC GTCCCTCAAG AGTCGAGTGA CCAATATCAGT 200
AGACACGTCT AAGAACCAGT TCTCCCTGAA GCTGAAGTCT GTTACTGGCG 250
CGGACACGOC CGTGTATTAT TGTGCGAGAG ATAGTGGGGA CTACTACGCT 300
ATAGACGTCT GGGGCCAAGG GACCACGGTC ACCGTCTCCT CAGCTTCGAC 350
CAAGGGCCCA TCCGTCTTCC CCTGGCGGCC CTGCTCCAGG AGCACTCCCG 400
AAGACACAGC CCGCCTGGGC TGCCTGGTCA AGGACTACTT CCCCAGACCG 450
GTGACGGTGT CGTGGAACTC AGGCGCCCTG ACCAGCGGCG TGCACACCTT 500
CCCGCTGTC CTACAA

```

(SEQ ID NO:64)

2.1.1 Heavy Chain Protein

```

SGTGLVTPSQ ILELTCTVSG GSISGGHTW SWIRQHPGKQ LEHIGTIYXI 50
QFTYINPSLK SRVTISVDTG KQFELKLS VTAADTAVYV CARDGGDTYG 100
IDVMQGGTV TVSSASTKGP SVFFLAPCSR STSESTAALG CLVNDYFFEP 150
VTVENNSGAL TSGVHTFFAV LQ

```

(SEQ ID NO:65)

2.1.1 kappa Chain DNA

```

TCTCCAGACT TTCAGTCTGT GACTCCAAAG GAGAAAGTCA CCATCACCTG 50
CCGGCCCAAT CAGAGCATTG GTAGTAGCTT ACATTGGTAT CAGCAGAAAC 100
CAGATCAGTC TCCAAAGCTC CTCATCAAGT ATGCTTCCCA GTCTTCTCT 150
GGGGTCCCT CGAGGTTGAG TGGCAGTGGG TCTGGGACAG ATTCAACCT 200
CACCATCAAT AGCCTGGAG CTGAGATGCG TGCAACGTAT TACTGTGATC 250
AGAGTAGTAG TTACCCCTC ACTTTCGGCG GAGGGACCA GGTGGAGATC 300
AAGCGAACTG TGCTGCAAC ATCTGTCTTC ATCTTGGGCG CATCTGATGA 350
GCAGTTGAAA TCTGGAACTG CCTCTGTTGT GTGCTGCTG AATAACTTCT 400
ATCCAGAGA GGCCTAAGTA CAGTGGAAAG TGGATAACCG CCTCCAATCG 450
GCTAACTCCC AGGAG

```

(SEQ ID NO:66)

2.1.1 kappa Chain Protein

```

SPDFQSVTPK EKVITCRAS QSIGSSLHWY QCKPDQSPKL LKYNASQSPS 50
GVPERPSSGQ SGTDFILTH BLEANDAAT YCHQSSSLFL TPGGTTKVEI 100
KRTVAAPFVP IFPPSDGQLK SGTASVCLL NQPYPREAKV QMKVDNALQS 150
GNSQE

```

(SEQ ID NO:67)

Figure 9H**4.13.1 Heavy Chain DNA**

```

CCTGGGAGGT CCTGAGACT CTCCTGTGCA GCCTCTGGAT TCACCTTCAG 50
TAGTCATGGC ATCCACTGGG TCCGCCAGGC TCCAGGCAAG GGGCTGGAGT 100
GGGTGGCAGT TATATGGTAT GATGGAAGAA ATAAGACTA TGCAGACTCC 150
GTGAAGGGCC GATTCACCAT CTCGAGAGAC AATTCAAGA ACACGCTGTG 200
TTTGCAAATG AACAGCCTGA GAGCCGAGGA CAGGCTGTG TATTACTGTG 250
CGAGAGTGGC CCCACTGGGG CCACCTTGAAT ACTGGGGCCA GGGAAACCTG 300
GTCACCGTCT CCTCAGCCTC CACCAAGGAC CCATCGGTCT TCCCCCTGGC 350
GGCTGCTCC AGGAGCACCT CCGAGAGCAC AGCGGCCCTG GGCTGCTGG 400
TCAAGGACTA CTTCCCTGAA CCGGTGACGG TGTCTGTGAA CTCAGGCGCT 450
CTGACCAGC 459

```

(SEQ ID NO: 68)

4.13.1 Heavy Chain Protein

```

PGRSLRLSCA ASGPTFSSHQ IHNVRQAPGK GLEWVAVIHY DGRNKIYADS 50
VIGRPTISRD NRIKFLYLQN NELRAEDTAV YYCARVAPLG PLDYNGQGT 100
VTVSEASTKG PSVPFLAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFPE FVTVSNRSGA 150
LTS 153

```

(SEQ ID NO: 69)

4.13.1 Kappa Chain DNA

```

CAGTCTCCAG GCACCGCTCTC TTTGTCTCCA GGGGAAGAG CCACCGCTCTC 50
CTGCAGGGCC AGTCAGAGTG TCAGCAGCTA CTTAGCCTGG TACCAGCAGA 100
AACCTGGCCA GGCTCCCAGG CTCCTCATCT ATGGTGCAAT CAGCAGGGCC 150
ACTGGCATCC CAGACAGGTT CAGTGGCAGT GGGTCTGGGA CAGACTTCAC 200
TCTCACCATC AGCAGACTGG AGCCTGAGGA TTTTGCAGTG TATTACTGTC 250
AACAGTATGG TAGGTCACCA TTCACTTTCG GCCCTGGGAC CAAAGTAGAT 300
ATCAAGCGAA CTGTGGCTGC ACCATCTGTC TTCATCTTCC CGCCATCTGA 350
TGAGCAGTTG AAATCTGGAA CTGCCTCTGT TGTGTGCCTG CTGAATAACT 400
TCTATCCAG AGAGGCCAAA GTACAGTGA AAGTGGATA 429

```

(SEQ ID NO: 70)

4.13.1 Kappa Chain Protein

```

QSPGTLSLSP GERATLSCRA SQSVSSYLAH YQKPGQAPR LLIYGASSRA 50
TGIPDRFSQS GSGTDFTLTI SRLPEHDFAV YYCQYGRSP FTFPGGTKVD 100
IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVD 146

```

(SEQ ID NO: 71)

of
79

Figure 9X

11.6.1 Heavy Chain DNA

```

GGCGTGGTCC AGCCTGGGAG GTCCCTGAGA CTCCTCTGTG CAGCGTCTGG 50
ATTCACTTC AGTACTATG GCATGCACTG GGTCCGCCAG GCTCCAGGCA 100
AGGGGCTGGG GTGGGTGGCA GTTATATGGT ATGATGGAG TCTAATATAC 150
TATCGAGACT CCGTGAAGGG CCGATTCCAC ATCTCCAGAG ACAATTCCAA 200
GAACACGCTG TATGTGAAA TGAACAGCCT GAGAGCCGAG GACACGCTG 250
TGATTAAGTG TCGAGAGGTC GCTGTGATAG TACCACTCTC TATCGAGCTC 300
TGGGACCAAG GAGCAGCCTT CAGCGTCTCC TCAGCCTCCA CCAAGGCGCC 350
ATCGGTGTTT CCGCTGGGTC CCGCTCCAG GAGCAGCCTC GAGAGCAGAG 400
CGCGCGTGGG CTGCGTGGTC AAGGACTACT TCGCGGAGCC GGTGAGCGTG 450
T

```

(SEQ ID NO: 72)

11.6.1 Heavy Chain Protein

```

GVVQSDNLA LCAAGGPTF SSTMMWVRG APKGLNVA VNYDSSHY 50
YAGVYKPTF LSGNNGPTL YLQNSLAAK ITAVYTCAG AVVFPAMDV 100
SGGTTVYS SASTNPPVF ELACSRSTG SPALQCLV KPTTPPVTV 150
A

```

(SEQ ID NO: 73)

11.6.1 Light Chain DNA

```

ACCGATCTTC CATCTCTCCT GTCTGCATCT GTAGGAGACA GAGTCACCAT 50
CACTTCCGCG GCAAGTCAGA ACGTACGAG GAGTTAAAT TGGATCAAC 100
AGAAACGAG GAAAGCCTT AAGTCTGTGA TCTAATGTC ATGATATTG 150
CAAGGTGGG TCCATGAGG GTTCACTGCC AGTGGATCTG GCGCAGCTT 200
CACTGAGCC ATCAGCAGTC TCGAACCTGA AGATTTTGA ACTTACAGT 250
GTGACAGAG TTACAGTACC CCACTCACTT TCGGCGCTGG GACCAAGCTG 300
GATATCAAC GAGCTGTGTC TCGACCATCT GTCTTCATCT TCGGCGCATG 350
TGATGAGAG TTGAATCTG GAACTCCCTC GGTGTGTGTC CCGCTGAATA 400
AC

```

(SEQ ID NO: 74)

11.6.1 Light Chain Protein

```

TQSPSLAS VGDVYITC ASQWISKYLN WYCKKCKAP KFLITVASIL 50
QGVFSGVSA SGGGDFILT ISQLQPDFA TYKQGSYST PFTFGPTKV 100
DINKTVAAFS VFIFPPEDDG LKSGTASVVC LKNG

```

(SEQ ID NO: 75)

Figure 9J**11.7.1 Heavy Chain DNA**

```

GTGCTCCAGC GTGGGAGGTC CTTGAGACTC TCCTGTGCAG GTCCTGGATT 50
CACCTTCAGT AGGCTGGCA TCCACTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGCAGGG 100
GGCTGGAGTG GGTGGCAATT ATATGTTCTG ATGGAAGTCA TAATGACTAT 150
GCAGACTCCG TGAAGGGGCG ATTGACTATC TCCAGGACCA ATTGAGAGCA 200
CAGCTCTGAT CTGCAATGA ACAGGCTGAG AGCCGAGGAG AGGCTGTGT 250
ATTACTCTGC GAGAGCAACT ATGATAGTAA TGGTACCGT TGAAGCTGCG 300
GGCCAGGAAA CCGTGGTCAG GGTCTCTCTA GCTCCAGCA AGGCGCCATC 350
GGCTTCCGCG CTGGCGGCTT GGTCCAGGAG CAGCTCCGAG AGCAGAGGCG 400
CCCTGGGCTG CCTGGTCAG GACTACTTCC CGAGAGCG 450

```

(SEQ ID NO: 76)

11.7.2 Heavy Chain Protein

```

VTQPGKSLRL SCASGFTFS SCQHWVRQA PHSGLHWVAV IMSDGSHKYY 50
ADEVKGSEFTI SDNGSKMTLY LQMSLRAD TAVVYCAGT MIVVGTLDYM 100
GGETLWTVSS ASTKSPSVFP LAPCRSTSE STAAAGCLVK DYFETP 146

```

(SEQ ID NO: 77)

11.7.3 kappa chain DNA

```

AACCAGTCTC CATCTCCGCT GTCTGCTCTT GTAGGAGACA GAGTCMCCAT 50
CACTTCCGCG GCAAGTCAGA GCATTTCGA CTATTTAAT TGGATACAGC 100
AGAAAGCAGG AAGAGCGGCT AGGCTCTGA TCTATCTCC ATCCATTATG 150
CAGGTGGGG TCCGTCAGG GTTCAGTGGC AGTGATCTG GACAGATTC 200
CACTCTCAGC ATCAGCAATC TGCAAGCTGA AGATTTCGA AGTACTACT 250
GTCAACAGAG TTACACTACG GCATTCACTT TCGGCGCTCG GACCAAGGTG 300
GATATCAGAC GAAGTGTGCG TGCAAGCTCT GTCCTCATCT TCGGCGCTTC 350
TGATGAGCAG TTGAATCTG GAAGTGGCTC TTTTGTGTGC CTGCTGAATA 400
ACTTCATATC CAGAGAGGCC AAGTACAGT GAGAGGTGCA TAAGGCTTAT 450
T 481

```

(SEQ ID NO: 78)

11.7.4 kappa chain Protein

```

TQSPSELSSA VQKVFITCR ASQSLCNLYN WYQKPKKAP EVLIYAAGSL 50
GGVPERFES SSGIDKTLT IHLQPHNFA TTYCGSYIT YPTGPGTFV 100
DIKMTVAAPS VFIPPHDSD LKSGIASVVC LAMPTPRRA KVQKVDKLY 150

```

(SEQ ID NO: 79)

Figure 9K**13.3.1.1 Heavy Chain DNA**

TCCTGTGCA	CGCTGGATT	CACCTTCAGT	TACTATGCG	TCTGGGGAG	50
GCCTGGTCCA	GCCTGGGAG	TCCCTGAGAC	TCTCTGTGAC	AGCTGTGAG	100
TTCACTTCA	GTAGTACAG	CTTCACTTG	GTCCGCGAG	CTGAGGCGA	150
GGGCTGAG	TGGTGGCA	TTATATGCA	TGATGGAGT	AATAAATCT	200
ATGAGACTC	CTGAGAGG	CAATTCACA	TCTCCGMA	CAATTCAG	250
AGCAGGCTT	ATCTGCAAT	GACAGGCTG	AGAGCGAG	ACAGGCTTT	300
GTATATTGT	GCAAGAGCT	CTATTACG	TTTTGGAGT	GTGGGGCG	350
GTATGGCT	CTGGGGCA	GGAGGAGG	TCAAGGCTC	CTGAGGCTC	400
ACGAGGCG	CTGGGCTT	CGGCTAGCG	CGTGGTCA	GGAGGCTC	450
CGAGAGCA	CGGGCTTG	CTGGCTGGT	CAAGGCTAC	TTGGGAGAC	500
CGTGGAGGT	GTGGGAG	TGAGGCTC	TGAGGAGG	CGTGGAGG	550
TTGGAGCTG	TC				600

(SEQ ID NO:40)

13.3.1.1 Heavy Chain Protein

GGGVVQVGM	SLKLCRAG	FTSTYGVN	VDAFQGLS	WAVIVDGS	50
KYKADSVNI	RFTISDNRK	SLILQMSL	AASTAVYTC	ADDTYDMS	100
GGGQVWVSD	GTVTGSA	TGAVFPLA	PCASITST	ALGGLKDY	150
FTSTYVNI	SLITGVET	PAV			174

(SEQ ID NO:41)

13.3.2.1 Light Chain DNA

GCAGTCTCC	TGCGGTCAC	CGTGGAGG	CGGGCTCA	CTCGGCGAG	50
GTCTAGTCA	AGCTGTGAT	ACAGTGTG	AAAGCTTAC	TTGATTTGT	100
TTCAACAG	GGCAGCGA	TTTGGAGG	GGTAAITTA	TAGGTTTCT	150
AATGGAGT	CTGGGTTCC	AGCAGATTC	AGGCGAGTA	GTTCAGGCAC	200
TGATTTCA	CTGAAATCA	CGGGGTGA	GGTGGAGAT	GTGGGGTTT	250
ATTAGTCA	GCAAGTTCA	CATGGGCTC	CGAGTTGTA	CGAGGGGAC	300
AGGTTGAAA	TCAAGCAAC	TGTGGTCA	CGTGTGCTT	TGATCTGCC	350
GGCATCTGAT	GACAGATTA	ATCTGGAG	TAGCTCTGT	GTGGGCTTC	400
GGATTAATTT	CTTCCGAC				450

(SEQ ID NO:42)

13.3.2.1 Light Chain Protein

SLKLVVILG	PAISCKNSQ	SLVYDGWT	LWYDGLFQ	SVPLTYDVS	50
WDSVDFD	SGGGGTDT	LKSNVHND	VGVTCNGS	WSPYDGT	100
KVILKTVAA	PAVLIPTPD	SLKAGTAV	VGLKHPY		139

(SEQ ID NO:43)

Figure 9L

12.2.1.1 Heavy Chain DNA

```

GTCCAGCCTG GQAGGTCCCT GAGACTCTCC TGTGCAGCCT CTGGATTCCAC 50
CTTCAGTAAAC TATCCCATGC ACTGGGTCCG CCAAGCTCCA GGCAGAGGAGC 100
TGGAGTGGGT GGTAGCTATT TGGCAGATG GAAATAATAA ATACTATCCA 150
GAGTCCGTGA AGGGCCGATT CAGCATCTGC AGAGCTATT CCAAGACAG 200
GCTGTATCTG CAATGACAC GCTGAGAGC CAGGACAGC GCTGTATT 250
ACTGTCCAG AGATCAGGC ACTGGCTGT ACGAGGCTT TACTTCTCG 300
GCGCAGGGA CCTGATCAC CCTCTCTCA GCTTCACCA AGGCCCCATC 350
GATCTTCCCC CTGGGCGCT GCTCCAGAG CAGCTCCAG AGCAGAGCG 400
CCTTGGGCTG CCTGATCAG GACTACTTC CCAACGGT GAGGCTGTCC 450
TGAAGTCAAG GCGCTCTAC CAGGGGCTG CAGCTTTC 498
    
```

(SEQ ID NO:34)

12.2.1.1 Heavy Chain Protein

```

VQPDQSLKLE CAAGPTFEN YAMHWKAP GKLEHTVVI HDGNDKLYA 50
EAVKQKPTIS RNSKNTLEL QNSLEADT AVYTCADQS TGTGGGDFW 100
GQSTLVTSSE ASTSPSVFP LAPCSRTEE STALGCLVK DTFEPVYF 150
WISQALTSV HTF 163
    
```

(SEQ ID NO:35)

12.2.1.1 Kappa Chain DNA

```

CCTGGAGAGC CCGCTTCAT CTCTGCAGG TCTAGTCAG GCTCTCTCA 50
TAGTAATGA TAGAATATT TCGATTGTA CCTGCAGAG CCAAGACAGT 100
CTCCACAGCT CCTGATCAT TTGGTTTCA ATCGGCTTC CCGGTTCCT 150
GACAGGTTCA GTGGCAGTG ATCAGSCAC GATTTACAC TGAAGCTAG 200
CAGAGTGAAG GCTGAGGAT TTGGGTTTA TTACTGATG CAAGCTCTAC 250
AACTCTCTT CACTTCCGC GAGGAGCCA AGGTGAGAT CAACGAACT 300
GTGGCTGCAG CACTGCTT CATCTCCG CACTCTGAG AGCAATTTAA 350
ATCTGAACT GCTCTGTG TGTGCTGCT GAATAGCTT TATCCAGAG 400
AGCCCAAGT ACATTCCT 419
    
```

(SEQ ID NO:36)

12.2.1.1 Kappa Chain Protein

```

PEEPASISCH SQQLLENS YNYLDNYLQ PGSPQLLIY LGSTRASGFP 50
DPSGGGGST DFTLELQVE AEDVGYTCK QALQMLTPG GGTKEVLEKY 100
VAAPSVFIFP PDEGLESOT ASVPCLENY YPR 133
    
```

(SEQ ID NO:37)

PC32177A.ST25.txt
SEQUENCE LISTING

<110> PFIZER PRODUCTS INC,
Gomez-Navarro, Jesus
Hanson, Douglas C.
Elliott, Mueller Elliott
Moore, Dennis A.

<120> USES OF ANTI-CTLA-4 ANTIBODIES

<130> PC32177A

<150> US 60/556,801
<151> 2004-03-26

<160> 91

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 1392
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1
atggagtttg ggcctgagctg ggttttccctc gtcgtctctt taagaggtgt ccagtggtcag 80
gtgcagctgg tggagtcttg gggaggcgctg gtccagcctg ggggtccct gagactctcc 120
tgtgtagcgt ctggattcac ctccagtagc catggcctgc accgggtccg ccaggctcca 160
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggtagtg tgagaattta atactatgca 240
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacatt ccaagaaac gctgtttctg 300
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcgag aggggtcac 360
ttcggctcct ttgactatcg gggccagggg accctgctcc ccgtctccct agctccacc 420
aagggtccat cggctcttcc cctggcgccc tgcctcagga gcacctccga gggcagcgg 480
gccccgggct ggcctgggtcaa ggaactcttc ccgaaccgg tgaagggtgc ggggaactca 540
ggcgctctga ccaggggcgt gcaacacctc ctacgtgtcc tacagtcttc aggaactctac 600
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcaactccg gcacccagac ctacacctgc 660
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaag cgttgagcg caaatgttgt 720
gtcagatgcc caccgtgccc agcaccacct ggggcaggac cgtcagttct cctcttccc 780
ccaagaccca aggaacctct catgatcttc cggacccctg aggtcacgtg cgtgggtggtg 840
gacgtgagcc acgaagacct cgaagttccg ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900
catnatgcca agacaaagcc acgggaggag cagttcaaca gtacgttccg tgtggtcagc 960
gtcttcaccg ttgtgcacca ggaactggctg aaoppcaagg agtacaagt caaggtctcc 1020
aacaaaggcc tctcagcccc catcpagaaa accatctcca aaaccaagg gcagccccga 1080
gaaccacagg tgtacacct gcccccctcc cgggaggaga tgaccaaaga ccaggtcagc 1140
ctgacctgcc tggtcacaagg ctctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggaagacaa 1200
ggcagcccg agaaacaact caagaccaca ctccccatgc tggactccga cggctccttc 1260
ttccctataa gcaagctcac cgtggacaaag agcaggtgag agcaggggaa cgtcttctca 1320

PC32177A.ST23.txt

tgccctgtga tgcattgggc tctgcacac cactacacgc agagagagct cccctgtct 1380
ccgggttaac ga 1392

<210> 2
<211> 1399
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2
atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgtctctt taagagggtg ccagtgtcag 60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtctct gagactctcc 120
tgtgtagcgt ctggattcac ctccagtgc caggcctgc actgggtccg ccaggctccc 180
ggcagggggc tggagtgggt gtcagtctat tggatgatg gaagaataa atactatgca 240
gactccgtga agggccgatt cccattctcc agagacatt ccaggacac gctgtttctg 300
caantgaaca gcttggagc caggga cagc gctgtgtatt actgtgcag aggggtcac 360
ttcggctctt ttgactactg gggcaggga acctgtgtca ccgtctcttc agctagccc 420
aagggcccat cgtctctccc cctggcgcct tctctcagg gacccctcga gagcacagcg 480
gacctgggtt gcttggtcaa ggaactctc ccgaaccgg tgcggtgtc gtggactca 540
ggcgtctga ccaggggcgt gcacacctc ccagctgtcc tacagctccc aggaactcac 600
tccctcagca gctgtgtgac ctgcccctc agcaacttc gtaeccagac ctacacctc 660
aacgtagatc acagcccg caccacaa gtcgacacga cagtbggca gaggccagct 720
caggagagga ggtgtcttc tggag ccg gctcagctct cctgctgga cgcaccccg 780
cgtgcagcc ccagcccag gacgaaggc aggcctctc tgtctctca cccggagcc 840
ctgtccctcc cactctatg ccaggagag gttcttctg ctttttccc caggctccag 900
gcaggcacag gctgggtgtc ctacc ccg gctcttctc cagagggca ggtgctggc 960
tcagactgc caaagccat atccggagg acctgcccc tgaccttagt cgaacctaaa 1020
ggcgaactc tcaactctt cagctcggac acctctctc ctccagatc cgaatactc 1080
ccaactctt cctgcagag cgaactgtt ggttcagtg cctaccgtc ccaggtaagc 1140
cagctcaggc ctgcctctc gctcaaggc ggtcaggtg cctcagagta gcttcctcc 1200
agggaaggc ccagctggg tctga cagc tccctctca tctctctctc agcaccact 1260
gtggcaggac cgtcagctt cctctt cccc ccataaccca aggtccctct catgctctc 1320
cggacctctg aggtcagct cgtgtgtgt gactgagcc acgagacct cgaaggtcag 1380
ttcaacttgt acctggacg cgtgaggtg ctaattgcca agtcaagcc accggaggag 1440
cagttcaaca gacgttccg tptgtcagc gtcttcaccg ttgtgcacca ggaetggtg 1500
aacggcaagg agtacaagt caggtctcc aacaaaggc tccagcccc cctcgagaa 1560
accatctcca aaacaaagg tggac cgc ggggtttgag gctcacatg acagggccg 1620
gtcgggccc cctctgccc tggagtga cgtgtgccc acctctgtc ctacaggca 1680

585

PC92177A.SY25.txt

gccctgagaa cccaggtgt acacccctgcc cccatccccg gaggagatga ccaagaacca 1740
 ggtcagccctg acctgcccgg tcnaaggctc ctaccccgac gacatcgccg topagtgaga 1800
 gggcaatggg cagccggaga acaactacaa gacccaccc cccatgctgg actccgacgg 1860
 ctctctcttc ctctacgca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt 1920
 ctctctatgc tccgtgatgc atgagctctt gcacacccac tacacgcaga agagcctctc 1980
 cctgtctccg gataaatga 1999

<210> 3
 <211> 463
 <212> PRY
 <213> Homo sapiens

<400> 3

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
 20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

Ser Ser His Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Arg Asn Lys 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

Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly His Phe Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
 115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 145 150 155 160

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

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

18
46

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 195 200 205
 PC32177A.ST25.txt
 Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 210 215 220
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
 225 230 235 240
 Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 245 250 255
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 260 265 270
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 275 280 285
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 290 295 300
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 305 310 315 320
 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 325 330 335
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 340 345 350
 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 355 360 365
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 370 375 380
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 385 390 395 400
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 405 410 415
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 420 425 430
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 435 440 445
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

87

PC32177A.ST25.txt

<210> 4
 <211> 1392
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 4

```

atggagttcg ggctgagctg ggttttcttc gtgtctcttt taagaggtgt ccagtgtcag    60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccc gagactctcc    120
tgtgtagcgt ctggattcac ctccagtagc catggcatgc actgggtccg ccagggtcca    180
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggatgatg gaagaataa atactatgca    240
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacatt ccaagaacac gctgtttctg    300
caaatgaaca gcttgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag aggaggtcac    360
ttcggctctt ttgactactg gggccaggga accctgggtc ccgtctcttc agcttccacc    420
aagggtccat cggctctccc cctgggcgcc tgtccaggga gcacctccga gaggacagcg    480
gccccgggct gcttggtcga ggactacttc ccgaacccg tgacgggtgtc gtggactcca    540
ggcgtctgta ccagcggcgt gcacaccttc ccagctgtcc tacgtctctc aggactctac    600
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgcccccc agcaacttcg gcaccagac ctacacctgc    660
aacgtagatc acaagcccag caacaccnag gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt    720
gtcaggtgac caccgtgccc agcaccacct gtggcaggac cgtcagttct cttcttcccc    780
ccaaacccca agpacacct catgatctcc cggaccctcg aggtcacgtg cgtggtggtg    840
gacgtgagcc acgaagacct cgaggtccag ttcaactggg acgtggacgg cgtggaggtg    900
cataatgcca agacaagacc acgggaggag cagttccaaa gcacgttccg tgtggtcagc    960
gtcttcaccg ttgtgacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc   1020
aacaaaggcc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaagg gcagccccga   1080
gaaccacagg tgtacacct gccccatcc cgggaggaga tgaccanyma ccaggtcagc   1140
ctgacctgcc tggtcanaag cttctacccc agcacatcg ccgtggagtg ggagggcaat   1200
gggcagccgg agaacaacta caagaccaca cttccatgc tggactccga cggctccttc   1260
ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca   1320
tgctccgtga tgcaggggc tctgcacac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct   1380
ccgggtaaat ga                                     1392

```

<210> 5
 <211> 483
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 5

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
 20 25 30

88
88

PC32177A.ET25.txt

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser His Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Arg Asn Lys 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

Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly His Phe Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
145 150 155 160

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
210 215 220

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
245 250 255

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
260 265 270

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
275 280 285

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
290 295 300

PC32177A.ST25.txt

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Gln Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
305 310 315 320

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

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

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

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

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
385 390 395 400

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
435 440 445

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 6
<211> 708
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 6
atggaaaccc cagcgcagct tcctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60
gaaatttgtt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120
ctctcctgca gggccagtc aagtattagc agcagcttct tagcctggta ccagcagaga 180
cctggccagg ctccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatcca 240
gacaggttca gtggcagtg gtctggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 300
cctgaagatt ttgcagtgt ttactgtcag cagtatggtt cctcaccctg gacgttcggc 360
caagggaaca aggtggaaat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttccg 420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaaat gcctctgttg tgtgcttgcg gataacttc 480
tatcccagag aggccaaagt acagtggag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc 540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600

90

PC32177A.ST25.txt

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagctctacg cctgcgaagt caccatcag 660
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttag 708

<210> 7
<211> 235
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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

Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala
50 55 60

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

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

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
100 105 110 1

Gly Thr Ser Pro Trp 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

491

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

PC32177A.SY25.txt

<210> 8
 <211> 1395
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 8
 atggagtttg ggctgagctg ggctttccct gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
 gtgcagcttg tggagttctg gggaggctg gtccagcttg ggaagttcct gagactctcc 120
 tgtacagcgt ctggattcac ctccagtaac tatggcatgc actgggtcct ccaggctcca 180
 ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggatgatg gaagtaac aa acactatgga 240
 gactccgtga agggccgatt caccatctcc agtgacaatt ccaagaac ac gctgtatctg 300
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcg ag agggagagaga 360
 ctgggttctt actttgacta ctggggccag ggaacctggt taccgtcttc ctccagctcc 420
 accaagggcc catcgttctt cccctggtg cctgtctcca ggaagacc tc cgagagcacu 480
 gcggcccttg gctgcttggt caaggactac ttccccgaac cgtgacg gt gtcgtggaac 540
 tcaggcgctc tgaccagcgg cgtgcacacc ttccagctg tctacag tc ctccagactc 600
 tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcaact tcggcacc ca gacctacacc 660
 tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agacagtc ga gcgcaaatgt 720
 tgtgtcaggt gcccacctg cccagcacca cctgtggcag gaccgtca gt ctccctcttc 780
 ccccaaac ccaaggacac ctcatgac tcccgaccc ctgaggtc ac gtgctggtg 840
 gtggacgtga gccacgaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtg ga cggcgtggag 900
 gtgcataatg ccaagacaaa gccacgggag gaggagttca acagcacg tt ccgtgtggtc 960
 agcgtctca ccgttgtgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtae aa gtgcaaggtc 1020
 tccaacaaag gcctcccgag ccccatcgag aaaccatct ccaaaacc aa agggcagccc 1080
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgaggag agatgacc aa gaaccaggtc 1140
 agcctgacct gcctggtcaa aggtttctac ccagcgaca tgcctgtg ga gtgggagagc 1200
 aatgggcagc cggagaaana ctacagacc acacctccca tgcctgac tc cgacggctcc 1260
 ttctctctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1320
 tcatgtccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1380
 tctccggta aatga 1395

<210> 9
 <211> 464
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 9

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
 1 5 10 15

PC32177A.ST25.txt

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
 20 25 30
 Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45
 Ser Asn Tyr Gly Met His Trp Val Arg Glu Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Gly
 65 70 75 80
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser 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 Glu Arg Leu Gly Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp
 115 120 125
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 130 135 140
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 145 150 155 160
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 165 170 175
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 180 185 190
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 195 200 205
 Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 210 215 220
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys
 225 230 235 240
 Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
 245 250 255
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 260 265 270
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 275 280 285

283
93

PC32177A.ST25.txt

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
290 295 300

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 10
<211> 702
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 10
atggaaccc cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccac cgga 60
gaattgtgt cgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga angagc cacc 120
ctctctgca ggaccagtgt tagcagcagt tacttagcct ggtaccagca gaacc tggc 180
caggctccca ggctctcat ctatggcgca tccagcaggg ccactggcat cccaga cagg 240
ttcagtgga gtgggtctgg gacagacttc acttcacca tcagcagact ggagcc tga 300
gattttgcag tctattactg tcagcagtar ggcattctac ctttacttt cggcgg aggg 360
accaaggtgg agatcagcg aactgtggct gcaccatctg tcttcattct cccgcc atct 420
gatgagcagt tgaattctgg aactgccctt gttgtgtgcc tgctgaataa cttcta tccc 480

24

PC32177A.ST25.txt
 agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgcccctcc aatcgggtaa cccccaggag 540
 agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 600
 agcaagcag actacgagaa acacaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 660
 agctcgcccc tcacaagag cttcaacagg ggagagtgtt ag 702

<210> 11
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 11

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

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

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

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
 50 55 60

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

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

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ile
 100 105 110

Ser Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 115 120 125

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
 130 135 140

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

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
 165 170 175

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

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

95

PC32177A.ST25.txt
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
210 215 220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 12
<211> 1392
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 12
atggagtttg ggctgagctg ggttttccclc gttgctcttc taagagggtgt ccagtgtcag 60
gtgcagctgg tggagctctg gggaggcgtg gtcgagcctg ggaggtcctt gaggctctcc 120
tgtacagcgt ctggattcac ctccagtagt tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
ggcaaggggc tggagctggg ggcagttata tggatgatg gaagcaataa acactatgca 240
gactccgcga agggccgatt caccatctcc agagacatt ccaagaacac gctgtatctg 300
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agccggactg 360
ctgggttaet ttgactactg gggccaggga accctggcca ccgtctctcc agcctccacc 420
aagggcccat cggctctccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gaggcagcg 480
gccctgggct gcctggtcas ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 540
ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc ccagctgtcc tacagtcttc aggactctac 600
tccttcagca gcgtggtpac cgtgccctcc agcaacttcg gcacccagac ctacacctgc 660
aacgtagatc acanqcccag cancaccnag gtggacaaga cagttagcgc caaatgttgt 720
gtcagtgccc caccgtccc agcaccacct gtggcaggac cgtcagtctt cctcttcccc 780
ccaaabacca aggacacctt catgatctcc cggacccctg aggtcacgtg cgtgggtggtg 840
gacgtgagcc acgaagacct cgagggtccag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900
cataatgcca agacaaagcc acgggaggag cagttcaaca gcacgttccg tgtggtcagc 960
gtcttcaccg ttgtgcacca ggactggctg aacggcagg agtacaagtg caagggtctcc 1020
aacaaaggcc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaagg gcagccccga 1080
gaaccacagg tgtacacctt gccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1140
ctgacctgcc tggtcnaagg ctcttaccct agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcant 1200
gggcagccgg agaacaacta caagaccaca cctcccatgc tggactccga cggctccttc 1260
ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtgpc agcaggggan cgtcttctca 1320
tgctccgtga tgcattgagg tctgcacac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1380
ccgggttaatt ga 1392

<210> 13
<211> 463
<212> PRT
<213> Homo sapiens

PC32177A.ST25.txt

<400> 13

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
 1 5 10 15
 val Gln Cys Gln val Gln Leu val Glu Ser Gly Gly Gly val val Glu
 20 25 30
 Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45
 Ser Ser Tyr Gly Met His Trp val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala
 65 70 75 80
 Asp Ser Ala 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 Ala Gly Leu Leu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 115 120 125
 Gln Gly Thr Leu val Thr val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 130 135 140
 val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 145 150 155 160
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 165 170 175
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 180 185 190
 val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser val val Thr val
 195 200 205
 Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 210 215 220
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys val Asp Lys Thr val Glu Arg Lys Cys Cys
 225 230 235 240
 val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 245 250 255
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 260 265 270

92

PC32177A.ST25.txt

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
275 280 285

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
290 295 300

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
305 310 315 320

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

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

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

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

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
385 390 395 400

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

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

Trp Glu Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
435 440 445

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 14
<211> 705
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 14
atggaaaccc cagcgtagct tcccttcctc ctgctactct ggctcccaga taccacccga 60
gaattgtgt tgaacagtc tccagggcct cctctctgtt cccagggga aagagccacc 120
ctctcctgta gggccagtc aagtgttagc agctacttag cctggtacca acgaaacct 180
ggccaggctc ccaggccctt catctatggt gcttcagca gggcacttg catccagac 240
aggttcagtg gcaatgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag actggagcct 300
gaagattttg cagtgtatta ctgtcagcag tctgttatct cctcattcac ttccggcct 360

PC32177A.ST25.txt

gggaccasag tggatatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtctcat ctcccccca 420
 tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgtttgtg gcctgtgaa taacttctat 480
 cccagagagg ccaagttaca gtggaagggtg gataacgcc tccaatcggg taactccccg 540
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcaactaca gcctcagcag caccctgacg 600
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaa gtctacgcct gcgaagtcac ccacagggc 660
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 705

<210> 15
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 15

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Pro
50 55 60

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

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

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly
100 105 110

Ile Ser Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
115 120 125

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

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

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

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

99

PC32177A.ST25.txt
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

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

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

<210> 16
<211> 1413
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 16
atggagtttg ggctgagctg ggttttcttc gtgtctcttt taagaggtgc cagtgtcag 60
gtcagcttg tggagctctg gggaggctg gtccagctg ggaggtccct gaggctctcc 120
tgtcagcgt cctgattcac ctccagtagc tatggcctgc actgggtccg ccaggctcca 180
ggcagggggc tggagtgggt ggcagttata tggtagtg gaagtaataa atactatgca 240
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacatt ccaggacac gctgtatctg 300
caatgacac gccctggagc caggacacg gctgtgatt actgtgcag agatccgag 360
ggagctacc tttactacta ctactacgt atggcgtct ggggccaag gaccacggtc 420
acctctctt cagctccac caagggtcca tgggtcttc cctggcgcc ctgtccagg 480
agcactccg agagtcagc ggtcttggg tgcctgtca agactactt cctgacccg 540
gtacggtgt cgtggactt aggcctctg accagcgcg tgcatactt cccagctgtc 600
ctacgtctt caggattcta ctccctcag agcgtgtga ccgtgcctc cagcaattc 660
ggcaccaga cctacactg caactagat caccagcca gcaacaccn ggtggcag 720
acagttgagc gcaatgttg tgtcagtg ccaccgtgc cagcaccac tgtggcagg 780
cgtcagctt cctctctcc ccccaacc agggacacc tctgtctc cgggacctt 840
gggtcacgt gctgtgctg ggcgtgagc caggagacc ccgaggtcc gttaactgg 900
tacctggag cgttgagggt gcataatgc agucacagc caggggagg gcagttccac 960
agcagtttc gtgtgtcag cgtcttacc gttgtgacc aggactggct gaacggcag 1020
gagtacagt gcaaggctc caacaaagg cctccagcc cctcgagaa aacctcttc 1080
aaaccnag ggcaagcccg agaacacag gtgtacacc tgcctctc cggggaggag 1140
atgaccaga accaggtcag cctgacctg ctggctcag gtttctacc cagcgactc 1200
gctgtggag gggagagcna tgggagccg gaggacatt acaagaccat acctccatg 1260
ctggactcc aggcctctt ctctcttcc agcaagctc ccgtggacaa gacaggttg 1320
cagcaggga agctctctc atgtctctg atgcatgag cctgcacaa ctactacag 1380
cagagagcc tctcctgtt tccggtaaa tga 1413

<210> 17

PC32177A.5T25.txt

<211> 451
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 17

Gln val Gln Leu val Glu ser Gly Gly Gly val val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

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

Ala val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Pro Arg Gly Ala Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110

Asp val Trp Gly Gln Gly Thr Thr val Thr val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125

Lys Gly Pro Ser val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
 130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160

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

Thr Phe Pro Ala val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190

Val val Thr val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
 195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys val Asp Lys Thr val Glu
 210 215 220

Arg Lys Cys Cys val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro val Ala
 225 230 235 240

Gly Pro Ser val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

PC32177A.5T25.txt

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Glu Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 18
<211> 714
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 18
atggacatpa gggccccgc tcagctccctg gggctctctg tactctggct ctgaggtgcc 60
agatgtgacn tccagatgac ccagctctccn tctctccctgt ctgcactctg aggagacaga 120
gtcaccatca ctgccccgc aagtcagagc attacagct attagcttg gtaccagcag 180
aaaccaggga gagccctcna actctctgac tatgtctcat ccagtttgca agtgggggc 240

102

PC32177A.ST23.txt

```

ccatcaaggt tcagtgcag tggatctggg acgatttca cctccaccat cagcagtcg 300
caacctgaag attctgcac tcaactactgt caacagtatt acagtactcc attcactttc 350
ggccctggga ccaagtgga atccaaaga actgtggctg caccatctgt cttcactctc 420
ccgccatctg atgagcagtt gaattctga actgcctctg ttgtgtgect gctgaataac 480
ttctatccca gagaggtcaa agtacagtgg aaggtggata acgcccacca atcgggtaac 540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacgc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
ctgacgctga gcaagcaga ctacagaaa cacaagctcc acgctgcga agtaccctat 660
cagggcctga gctcgcctgt cacaagagc ttcaacaggg gagagctta gga 714

```

<210> 19
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 19

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Tyr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

10/10

PC32177A.ST25.txt
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 20
 <211> 76
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 20

Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile
 1 5 10 15

Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr
 20 25 30

Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
 35 40 45

Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
 50 55 60

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 65 70 75

<210> 21
 <211> 172
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 21

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

Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly His Tyr Trp Ser Trp
 20 25 30

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

Tyr Ile Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr
 50 55 60

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

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Gly
 85 90 95

104

PC32177A.ST25.txt

Asp Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
115 120 125

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170

<210> 22
<211> 95
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22

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

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

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

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

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

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

<210> 23
<211> 141
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23

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

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr
20 25 30

PC32177A.ST25.txt

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

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

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

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Thr Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
 85 90 95

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

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

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140

<210> 24
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 24

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

Ser Cys Arg Thr Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 20 25 30

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

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

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
 65 70 75 80

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ile Ser Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr
 85 90 95

Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
 100 105 110

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
 115 120 125

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
 Page 23

106

```

<210> 26
<211> 142
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
1          5          10          15
Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
          20          25          30
Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser
          35          40          45
Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
          50          55          60

```

PC32177A.ST25.txt

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ile Ser Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly
85 90 95

Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
100 105 110

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

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
130 135 140

<210> 27
<211> 142
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 27

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

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln
20 25 30

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

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

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

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Thr Ser Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly
85 90 95

Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
100 105 110

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

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
130 135 140

<210> 28
<211> 146
<212> PRT
<213> Homo sapiens

27
108

PC32177A.ST25.txt

<400> 28

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

<210> 29
<211> 95
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 29

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

PC32177A.ST25.txt

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

<210> 30
<211> 152
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

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

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Tyr Leu Ile Trp Tyr Gln
20 25 30

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Phe Leu Ile Ser Ala Thr Ser Ile
35 40 45

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr
50 55 60

Asn Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu His Pro Glu Asp Phe Ala Thr
65 70 75 80

Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly
85 90 95

Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
100 105 110

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

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
130 135 140

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150

<210> 31
<211> 139
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 31

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

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys
20 25 30

PC32177A.ST25.txt

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

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 50 55 60

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 65 70 75 80

Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys
 85 90 95

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 100 105 110

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 115 120 125

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
 130 135

<210> 32
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 32

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

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Arg Tyr Leu Asn Trp Tyr
 20 25 30

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

Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Gly Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly
 50 55 60

Pro Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
 65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro
 85 90 95

Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 100 105 110

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

Val Cys Leu Leu Asn Asn

7
111

PC32177A.ST25.txt

130

<210> 33
<211> 150
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 33

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

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Cys Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
20 25 30

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

Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
50 55 60

Ile Asp Cys Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ile Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro
85 90 95

Gly Thr Arg Val Asp Ile Glu Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
100 105 110

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

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
130 135 140

Lys Val Asp Asn Ala Tyr
145 150

<210> 34
<211> 96
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

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

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

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

PC32177A.ST25.txt

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

<210> 35
<211> 155
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 35

Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr
1 5 10 15

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln
20 25 30

Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
50 55 60

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

Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
85 90 95

Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
100 105 110

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
115 120 125

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
130 135 140

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155

<210> 36
<211> 100
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 36

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
Page 30

113

PC32177A.ST25.txt

1

5

10

15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

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

Thr His Trp Pro
100

<210> 37
<211> 139
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 37

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

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn
20 25 30

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

Val Ser Asn Trp Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
50 55 60

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

Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Ser His Trp Pro Pro Thr Phe
85 90 95

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
100 105 110

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

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135

PC32177A.ST25.txt

<210> 38
 <211> 100
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 38

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

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

Leu Gln Thr Pro
 100

<210> 39
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 39

Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu
 1 5 10 15

His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly
 20 25 30

Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly
 35 40 45

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 50 55 60

Lys Leu Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met
 65 70 75 80

Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
 85 90 95

14
15

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
100 105 110

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
115 120 125

Asn Phe Tyr Pro Arg
130

<210> 40
<211> 1392
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 40
atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtcctt gagactctcc 120
tgtgtagcgt ctggattcac ctccagtagc catggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
ggcaapggggc tggagtgggt ggcagttata tggatgatg gaagaaataa atactatgca 240
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtttctg 300
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgagag aggaggtcac 360
ttcggctcctt ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctcttc agcctccacc 420
aagggeccat cggctcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcg 480
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 540
ggcgtcttga ccagcggcgt gcacaccttc ccagctgtcc tacagtcttc aggactctac 600
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgcccttc agcaacttcg gcaccagac ctacacctgc 660
aacgtagatc acaagccag caacaccaag gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt 720
gtcagatgcc caccgtgccc agcaccacct gtggcaggac cgtcagctct cctcttcccc 780
ccaaanacca aggacaccct catgatctcc cggacccctg apgtcacgtg cgtgggtggtg 840
gacgtgagcc acgaagaccc cgagggtccag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900
cataatgcca agacaaagcc acgggaggag cagttcaaca gcacgttccg tgtggtcagc 960
gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtg caaggctctc 1020
aacaaggcc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaagg gcagccccga 1080
gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1140
ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200
gggcagccgg agaacaacta caagaccaca cctcccatgc tggactccga cggctccttc 1260
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1320
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1380
ccgggtaaat ga 1392

<210> 41

116

PC32177A.ST25.txt

<211> 463
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 41

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
 20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

Ser Ser His Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Arg Asn Lys 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

Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly His Phe Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
 115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 145 150 155 160

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 195 200 205

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 210 215 220

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 245 250 255

PC32177A.ST25.txt

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 260 265 270
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 275 280 285
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 290 295 300
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 305 310 315 320
 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 325 330 335
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 340 345 350
 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 355 360 365
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 370 375 380
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 385 390 395 400
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 405 410 415
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 420 425 430
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 435 440 445
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 42
 <211> 708
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 42
 atggaaaccc cagcgagct tctcttcctc ctgtactct ggctcccaga taccaccgga 60
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120
 ctctcctgca gggccagtca gagtattagc agcagcttct tagcctggta ccagcagaga 180
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 240

118

PC32177A.ST25.txt

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagactggag 300
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta cctcaccctg gacgttcggc 360
 caagggacca aggtggaaat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgectgct gaataacttc 480
 tatcccagag aggccaaagt acagtggag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc 540
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 660
 ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttag 708

<210> 43
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 43

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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

Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Ser Pro Trp 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

119

PC32177A.5T25.txt
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> 44
<211> 1395
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 44
atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120
tgtacagcgt ctggattcac cttcagtaac tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggatgatg gaagtaataa acactatgga 240
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agtgacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag aggagagaga 360
ctggggtcct actttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctgagcctcc 420
accaagggcc catcggtctt cccctggcg cctgtctcca ggagcacctc cgagagcaca 480
gcggccctgg gctgccttgt caaggactac ttccccgaac cggtagcggg gtcgtggaac 540
tcaggcgctc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccagctg tcctacagtc ctcaggactc 600
tactccctca gcagcgtggg gacctgccc tccagcaact tcggcaccga gacctacacc 660
tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agacagttga gcgcaaatgt 720
tgtgtcagat gcccaccgtg cccagcacca cctgtggcag gacctcagt cttcctcttc 780
cccccaaac ccaaggacac cctcatgac tcccggacc ctgaggtcac gtgcgtggtg 840
gtggacgtga gccacgaaga ccccgagggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 900
gtgcataatg ccaagacaaa gccacgggag gaggagttca acagcacgtt ccgtgtggtc 960
agcgtcctca ccgttgtgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtc 1020
tccaacaaag gcctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa agggcagccc 1080
cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1140
agcctgacct gcctggtcaa aggcctctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1200
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acacctcca tgctggactc cgacggtccc 1260
ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcagg gaacgtcttc 1320
tcatgctccg tgatgcatga ggtctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1380

PC32177A.ST25.txt

tctccgggta aatga

1395

<210> 45
 <211> 464
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 45

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
 20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

Ser Asn Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Gly
 65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser 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 Glu Arg Leu Gly Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp
 115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 130 135 140

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 145 150 155 160

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 195 200 205

Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 210 215 220

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

PC32177A.ST25.txt

Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
245 250 255

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

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
275 280 285

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
290 295 300

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 46
<211> 702
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 46
atggaaaccc cagcgcagct tctcttcttc ctgtactctt ggctcccaga taccaccgga 60
gaatttgtgt tgacgcagtc tccaggtacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120

122

PC32177A.ST25.txt

ctctcctgca ggaccagtgt tagcagcagt tacttagcct ggtaccagca gaaacctggc	180
caggctccca ggctcctcat ctatggtgca tccagcaggg ccactggcat cccagacagg	240
ttcagtggca gtgggtcttg gacagacttc actctcacca tcagcagact ggagcctgaa	300
gattttgcag tctattactg tcagcagtat ggcatctcac ccttcacttt cggcggaggg	360
accaaggtgg agatcaagcg aactgtggct gcaccatctg tcttcattct cccgccatct	420
gatgagcagt tgaatcttg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc	480
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgcccctc aatcgggtaa ctcccaggag	540
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg	600
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg	660
agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgtt ag	702

<210> 47
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 47

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

123

PC32177A.ST25.txt

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
165 170 175

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

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

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

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 48
<211> 489
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 48
cctgggaggt ccctgagact ctcctgtgca gcgtctggat tcaccttcag tagtcatggc 60
atccactggg tccgccaggc tccaggcaag gggctggagt gggtagcagt tatatggtat 120
gatggaagaa ataaagacta tgcagactcc gtgaagggcc gattcaccat ctccagagac 180
aattccaaga agacgctgta ttgcaaatg aacagcctga gagccgagga cacggctgtg 240
tattactgtg cgagagtggc cccactgggg ccacttgact actggggcca gggaaccctg 300
gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc ccacgggtct tccccctggc gccctgctcc 360
aggagcacct ccgagagcac agcggccctg ggtgctctgg tcaaggacta cttccccgaa 420
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgt ctgaccagcg gcgtgcacac cttccagct 480
gtcctacag 489

<210> 49
<211> 163
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 49

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

Ser Ser His Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
20 25 30

Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Arg Asn Lys Asp Tyr Ala
35 40 45

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Lys
50 55 60

PC3217 7A.ST25.txt

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Ala Pro Leu Gly Pro Leu Asp Tyr Trp Gly
85 90 95

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
100 105 110

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
115 120 125

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
130 135 140

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
145 150 155 160

Val Leu Gln

<210> 50
<211> 417
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 50
ggcaccctgt cttgtctcc aggggaaaga gccaccctct cctgcagggc cagtcagagt 60
gtcagcagct acttagcctg gtaccagcag aaacctggcc aggctcccag actcctcatc 120
tatggtgcat ccagcagggc cactggcatc ccagacaggt tcagtggcag tgggtctggg 180
acagacttca ctctaccat cagcagactg gagcctgagg attttgaggt gtattactgt 240
cagcagtatg gtaggtcacc attcactttc ggccctggga ccaaagtggg tatchagcga 300
actgtggctg caccatctgt ctctacttc cggccatctg atgagcagtt gaaatctgga 360
actgcctctg ttgtgtgctt gctgaataac ttctatcccc gagaggccaa agtacag 417

<210> 51
<211> 139
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 51

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
1 5 10 15

Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
20 25 30

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
35 40 45

3
125

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
50 55 60

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
65 70 75 80

Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val
85 90 95

Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
100 105 110

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
115 120 125

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
130 135

<210> 52
<211> 1392
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 52
atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
gtgcagctgg .tggagtctgg gggaggcgtg gtcgagcctg ggaggtcctt gagactctcc 120
tgtacagcgt ctggattcac cttcagtagt tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggatatgat gaagcaataa aactatgca 240
gactccgcga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agccggactg 360
ctgggttact ttgactactg gggccaggga accctggcca ccgtctcttc agcctccacc 420
aagggcccat cggctctccc cctgggcgcc tgctccagga gcacctccga gagcacagcg 480
gccctgggct gcctgggcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 540
ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc ccagctgtcc tacagtcttc aggactctac 600
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcaacttcg gacccagac ctacacctgc 660
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt 720
gtcgagtgcc caccgtgccc agcaccacct gtggcaggac cgtcagtctt cctcttcccc 780
ccaaaaccca aggacacctt catgatctcc cggacctctg aggtcacgtg cgtggtggtg 840
gacgtgagcc acgaagacct cgaggteccg ttcaactggg acgtggacgg cgtggagggtg 900
cataatgcca agacaaagcc acgggaggag cagttcaaca gcacgttccg tgtggtcagc 960
gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagt caaggtctcc 1020
aacaagggcc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaagg gcagccccga 1080
gaaccacagg tgtacacctt gccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1140

126

PC32177A.ST25.txt

ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200
 gggcagccgg agaacaacta caagaccaca cctcccatgc tggactccga cggctccttc 1260
 ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1320
 tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1380
 ccgggtaaat ga 1392

<210> 53
 <211> 463
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 53

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Glu
 20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala
 65 70 75 80

Asp Ser Ala 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 Ala Gly Leu Leu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 145 150 155 160

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 195 200 205

PC32177A.ST25.txt

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
210 215 220

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
245 250 255

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
260 265 270

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
275 280 285

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
290 295 300

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
305 310 315 320

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

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

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

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

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
385 390 395 400

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
435 440 445

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 54
<211> 705

128

PC32177A.ST25.txt

<212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 54
 atggaacccc cagcgcagct tctcttcttc ctgtactctt ggctcccaga taccaccgga 60
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagcca.cc 120
 ctctctgtga gggccagtc aagtgttagc agctacttag cctggtagca acagaaacct 180
 ggccaggctc ccaggccctt catctatggt gtatccagca ggccactgg catccagac 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag actggagcct 300
 gaagattttg cagtgtatta ctgtcagcag tatggtatct caccattcac ttccggccct 360
 gggaccaaag tggatatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcct cttcccgcca 420
 tctgatgagc agttgaatc tgggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
 cccagagagg ccaagtaga gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctga.cg 600
 ctgagcaaag cagactacga gaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 705

<210> 55
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 55

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15
 Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 50 55 60
 Arg Pro Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95
 Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly
 100 105 110
 Ile Ser Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
 115 120 125

179

PC32177A.ST25.txt

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

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

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

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

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

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

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

<210> 56
<211> 507
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 56
ggcgtgggcc agcctgggag gtccctgaga ctctcctgtg cagcgtctgg attcaccttc 60
agtagctatg gcatgcactg ggtccgccag gtccaggca aggggctgga gtgggtggca 120
gttatatggt atgatggaag taataaatac tatgcagact ccgtgaaggg ccgattcacc 180
atctccagag acaattccaa gaacacgctg tatctgcaaa tgaacagcct gagagccgag 240
gacacggctg tgtattactg tgcgagaggg gcccgtataa taaccctctg tatggacgtc 300
tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc tcagcctcca ccaagggcc atcgggtctc 360
cccttgccgc cctgtccag gacacctcc gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc 420
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgtctt gaccagcggc 480
gtgcacacct tcccagctgt cctacag 507

<210> 57
<211> 169
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 57

Gly val val Gln pro Gly Arg ser Leu Arg Leu ser Cys Ala Ala ser
1 5 10 15

Gly Phe Thr Phe Ser ser Tyr Gly Met His Trp val Arg Gln Ala Pro
20 25 30

20
130

PC32177A.ST25.txt

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn
35 40 45

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

Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
65 70 75 80

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ala Arg Ile Ile Thr Pro
85 90 95

Cys Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
115 120 125

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145 150 155 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165

<210> 58
<211> 458
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 58
cagctcccat cctccctgtc tgcattctgtt ggagacagag tcaccatcac ttgccgggca 60
agtcagagca ttaacaccta ttttaatttg tctcagcaga aaccagggaa agcccctaac 120
ttcctgatct ctgtacatc ctttttgcaa agtggggtcc catcaagggt cctgggcagt 180
ggctctggga caaatttcac tctcaccatc aacagtcttc atcctgaaga ttttgcaact 240
tactactgtc aacagagtta cagtacccca ttcactttcg gccctgggac caaagtggat 300
atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc ttcattcttc cgcctctga tgagcagttg 360
aatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact tctatccag agaggccaaa 420
gtacagtggg aggtggataa cgcctccaa tcgggtaa 458

<210> 59
<211> 152
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 59

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

131

PC32177A.ST25.txt

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Tyr Leu Ile Trp Tyr Gln
20 25 30

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Phe Leu Ile Ser Ala Thr Ser Ile
35 40 45

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr
50 55 60

Asn Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu His Pro Glu Asp Phe Ala Thr
65 70 75 80

Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly
85 90 95

Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
100 105 110

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

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
130 135 140

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150

<210> 60
<211> 501
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 60
ggcgtgggtcc agcctgggag gtccctgaga ctctcctgtg tagcgtctgg attcatcttc 60
agtagtcatg gcatccactg ggtccgccag gctccaggca aggggctgga gtgggtggca 120
gttatatggt atgatggaag aaataaagac tatgcagact ccgtgaaggg ccgattcacc 180
atctccagag acaattccaa gaacacgctg tatttgcaa tgacagcct gagagccgag 240
gacacggctg tgtattactg tgcgagagtg gccccactgg ggccacttga ctactggggc 300
cagggaaacc tggtcaccgt ctctcagcc tccaccaagg gcccatcggt ctccccctg 360
gcgccttget ccaggagcac ctccgagagc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420
tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac 480
accttcccag ctgtcctaca g 501

<210> 61
<211> 167
<212> PRT
<213> Homo sapiens

132

PC32177A.ST25.txt

<400> 61

Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser
 1 5 10 15

Gly Phe Ile Phe Ser Ser His Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
 20 25 30

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Arg Asn
 35 40 45

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

Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Ala Pro Leu Gly Pro Leu
 85 90 95

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 100 105 110

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
 115 120 125

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 130 135 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 145 150 155 160

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165

<210> 62

<211> 426

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 62

tctccaggca ccctgtcttt gtctccaggg gaaagagcca ccctctcctg cagggccagt	60
cagagtatta gcagcaattt cttagcctgg taccagcaga aacctggcca ggctcccagg	120
ctcctcatct atcgtccatc cagcagggcc actggcatcc cagacagttt cagtggcagt	180
gggtctggga cagacttcac tctcaccatc agcagactgg agcctgagga ttttgatta	240
tattactgtc agcagtatgg tacgtcacca ttcactttcg gccctgggac caaagtggat	300
atcaagcgaa ctgtggctgc accatctgtc ttcattctcc cgcctctga tgagcagttg	360
aatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgataact tctatcccag agaggccaaa	420
gtacag	426

PC32177A.ST25.txt

<210> 63
 <211> 142
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 63

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

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln
 20 25 30

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

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

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

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Thr Ser Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly
 85 90 95

Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
 100 105 110

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

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
 130 135 140

<210> 64
 <211> 516
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 64

tcgggcccag gactgggtgaa gccttcacag atcctgtccc tcacctgcac tgtctctggt	60
ggctccatca gcagtgggtgg tcactactgg agctggatcc gccagcacc aggggaagggc	120
ctggagtggg ttgggtacat ctattacatt gggaacacct actacaaccc gtccctcaag	180
agtcgagtta ccatatcagt agacacgtct aagaaccagt tctccctgaa gctgagctct	240
gtgactgccc cggacacggc cgtgtattat tgtgcgagag atagtgggga ctactacggt	300
atagacgtct ggggccaaagg gaccacggtc accgtctcct cagcttcac caaggccca	360
tccgtcttcc ccctggcgcc ctgtccagg agcacctccg agagcacagc cgccctgggc	420
tgcctgggtca aggactactt cccgaaccg gtgacgggtgt cgtggaactc aggcgcctg	480
accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc ctacaa	516

134

PC32177A.ST25.txt

<210> 65
<211> 172
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 65

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

<210> 66
<211> 465
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 66

tctccagact ttcagttctgt gactccaaag gagaaagtca ccatcacctg ccgggccagt	60
cagagcattg gtagtagctt acattggtat cagcagaaac cagatcagtc tccaaagctc	120
ctcatcaagt atgcttccca gtccttctct ggggtccct cgaggttcag tggcagtga	180
tctgggacag atttcaccct caccatcaat agcctggaag ctgaagatgc tgcaacgtat	240
tactgtcatc agagtagtag tttaccgctc actttcgccg gagggacca ggtggagatc	300

PC32177A.ST25.txt

aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa 360
 tctggaaactg cctctgttgt gtgcctgctg aataacttct atcccagaga ggccaaagta 420
 cagtggaggg tggataacgc cctccaatcg ggtaactccc aggag 465

<210> 67
 <211> 155
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 67

Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr
 1 5 10 15

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln
 20 25 30

Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser
 35 40 45

Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 50 55 60

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

Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
 85 90 95

Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
 100 105 110

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
 115 120 125

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
 130 135 140

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155

<210> 68
 <211> 439
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 68

cctgggaggt ccctgagact ctctgtgca gcgtctggat tcaccttcag tagtcatggc 60
 atccactggg tccgccaggc tccaggcaag gggctggagt ggggtggcagt tatatgggat 120
 gatggaagaa ataaagacta tgcagactcc gtgaagggcc gattcaccat ctccagagac 180
 aattccaaga acacgctgta tttgcaaatg aacagcctga gagccgagga cacggctgtg 240

136

PC32177A.ST25.txt

tattactgtg cgagagtggc cccactgggg ccacttgact actggggcca ggggaaccctg 300
gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc gccctgctcc 360
aggagcacct ccgagagcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 420
ccggtgacgg tgctgtggaa ctcaggcgct ctgaccage 459

<210> 69
<211> 153
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 69

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

Ser Ser His Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
20 25 30

Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Arg Asn Lys Asp Tyr Ala
35 40 45

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
50 55 60

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Ala Pro Leu Gly Pro Leu Asp Tyr Trp Gly
85 90 95

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
100 105 110

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
115 120 125

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
130 135 140

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
145 150

<210> 70
<211> 439
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 70

cagtctccag gcaccctgtc ttgtctcca ggggaagag ccaccctctc ctgcagggcc 60
agtcagagtg tcagcagcta cttagcctgg taccagcaga aacctggcca ggctcccagg 120
ctctcatct atggtgcatc cagcagggcc actggcatcc cagacaggtt cagtggcagt 180

137

PC32177A.ST25.txt

gggtctggga cagacttcac tctcaccatc agcagactgg agcctgagga ttttcagtg 240
tattactgtc aacagtatgg taggtcacca ttcactttcg gccctgggac caaagtagat 300
atcaagcgaa ctgtggctgc accatctgtc ttcactttcc cgccatctga tgagcagttg 360
aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgctg ctgaataact tctatcccag agaggccaaa 420
gtacagtggg aggtggata 439

<210> 71
<211> 146
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 71

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

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
20 25 30

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

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

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
65 70 75 80

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly
85 90 95

Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
100 105 110

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

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
130 135 140

Val Asp
145

<210> 72
<211> 451
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 72

ggcgtgggcc agcctgggag gtccctgaga ctctctgtg cagcgtctgg attcaccttc 60
agtagctatg gcatgcactg ggtccgccag gctccaggca aggggctgga gtgggtggca 120

138 *

PC3217 7A.ST25.txt

gttatatggt atgatggaag tcataaatac tatgcagact ccgtgaaggg ccgattcacc 180
atctccagag acaattccaa gaacacgctg tatctgcaaa tgaacagcct gagagccgag 240
gacacggctg tgtattactg tgcgagaggg gctgtagtag taccagctgc tatggacgtc 300
tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc tcagcctcca ccaagggccc atcggctctc 360
ccctgggcgc cctgctccag gaggacctcc gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc 420
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg t 451

<210> 73
<211> 151
<212> PKT
<213> Homo sapiens

<400> 73

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

<210> 74
<211> 402
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature

PC32177A.ST25.txt

<222> (207)..(207)

<223> a, c, t, g, other or unknown

<400> 74

```

accagtcctc catcctccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcacccat cacttgccgg      60
gcaagtcaga acattagcag gtatttaaatt tggatcaac agaaaccagg gaaagcccct      120
aagttcctga tctatgttgc atctatcttg caaagtgggg tcccatcagg gttcagtgcc      180
agtggatctg ggccagattt cactctnacc atcagcagtc tgcaacctga agattttgca      240
acttactact gtcaacagag ttacagtacc ccattcactt tcggccctgg gaccaaagtg      300
gatatcaaac gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag      360
ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata ac                          402

```

<210> 75

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

```

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

```

```

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Arg Tyr Leu Asn Trp Tyr
20      25      30

```

```

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

```

```

Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Gly Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly
50      55      60

```

```

Pro Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
65      70      75      80

```

```

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro
85      90      95

```

```

Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
100     105     110

```

```

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

```

```

Val Cys Leu Leu Asn Asn
130

```

<210> 76

<211> 438

<212> DNA

<213> Homo sapiens

PC32177A.ST25.txt

<220>

<221> misc_feature

<222> (64)..(64)

<223> a, c, t, g, other or unknown

<400> 76

```

gtgggccagc ctgggagggtc cctgagactc tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt    60
agcngtggca tgcactgggt ccgccaggct ccaggcaagg ggctggagt ggtggcagtt    120
atatggtctg atggaagtca taaatactat gcagactccg tgaagggccg attcaccatc    180
tccagagaca attccaagaa cacgctgtat ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac    240
acggctgtgt attactgtgc gagaggaact atgatatgtag tgggtaccct tgactactgg    300
ggccagggaa ccttggtcac cgtctcctca gccctcacca agggcccatc ggtcttcccc    360
ctggcgccct gctccaggag caccctccag agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag    420
gactacttcc ccgaaccg                                     438

```

<210> 77

<211> 146

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

```

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
1          5          10          15

Phe Thr Phe Ser Ser Cys Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
20        25        30

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser His Lys
35        40        45

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

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
65        70        75        80

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Met Ile Val Val Gly Thr
85        90        95

Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
100       105       110

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
115       120       125

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
130       135       140

```

Glu Pro
145

PC32177A.ST25.txt

<210> 78
 <211> 451
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 78
 acccagtcctc catcctccct gtctgcatct gtaggagaca ggtcaccat cacttgccgg 60
 gcaagtcaga gcatttgcaa ctatttaaatt tggatcagc agaaaccagg aaaagcccct. 120
 agggctctga tctatgctgc atccagtttg caaggagggg tcccgtaag gttcagtggc 180
 agtggatctg ggacagattg cactctcacc atcagcagtc tgcaacctga agattttgca 240
 acttactact gtcaacagag ttacactacc ccattcactt tcggccctgg gaccagagtg 300
 gatatcgaac gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag 360
 ttgaaatctg gaactgcctc tgttggtgtgc ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc 420
 aaagtacagt ggaagggtga taacgcctat t 451

<210> 79
 <211> 150
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 79

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

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Cys Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
 20 25 30

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

Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 50 55 60

Ile Asp Cys Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
 65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ile Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro
 85 90 95

Gly Thr Arg Val Asp Ile Glu Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 100 105 110

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

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 130 135 140

PC32177A.ST25.txt

Lys Val Asp Asn Ala Tyr
145 150

<210> 80
<211> 562
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 80
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt tactatggcg tctgggggag gcgtggtcca 60
gcctgggagg tccctgagac tctcctgtgc agcgtctgga ttcaccttca gtagctatgg 120
cgtgcactgg gtccgccagg ctccaggcaa ggggctggag tgggtggcag ttatatggta 180
tgatggaagt aataataact atgcagactc cgtgaagggc cgattcacca tctccagaga 240
caattccaag agcacgctgt atctgcaaat gaacagcctg agagccgagg acacggctgt 300
gtattattgt gcgagagact cgtattacga tttttggagt ggtcggggcg gtatggacgt 360
ctggggccaa gggaccacpg tcaccgtctc ctacgcctcc accaagggcc catcgggtctt 420
ccccctggcg cctgtctcca ggagcacctc cgagagcaca gcggccctgg gctgcctggt 480
caaggactac ttccccgaac cgggtgacggt gtcgtggaac tcagggcgctc tgaccagcgg 540
cgtgcacacc ttcccagctg tc 562

<210> 81
<211> 174
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 81

Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys
1 5 10 15

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg
20 25 30

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

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

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
65 70 75 80

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

Asp Phe Trp Ser Gly Arg Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

PC32177A.ST25.txt

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170

<210> 82
 <211> 419
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 82
 ccactctccc tgcctgtcac ccttggacag ccggcctcca tctcctgcag gtctagtcaa 60
 agcctcgat acagtgatgg aaacacctac ttgaattggt ttcagcagag gccaggccaa 120
 tctccaaggg gcctaattta taaggtttct aactgggact ctgggggtccc agacagattc 180
 agcggcagtg ggtcaggcac tgatttcaca ctgaaatca gcagggtgga ggctgaggat 240
 gttgggggtt attactgcat gcaaggttca cactggcctc cgacgttcgg ccaagggacc 300
 aagggtgaaa tcaaacgaac tgtggctgca ccactctgtc tcattctccc gccatctgat 360
 gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt gtgtgctgc tgaataactt ctatccac 419

<210> 83
 <211> 139
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 83
 Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
 1 5 10 15
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn
 20 25 30
 Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys
 35 40 45
 Val Ser Asn Trp Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp
 65 70 75 80
 Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Ser His Trp Pro Pro Thr Phe
 85 90 95
 Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
 100 105 110

144

PC32177A.ST25.txt

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

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 130 135

<210> 84
 <211> 490
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 84
 gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc tgtgcagcgt ctggattcac cttcagtaac 60
 tatgccatgc actgggtccg ccaggtcca ggcaaggggc tggagtgggt ggtagttatt 120
 tggcatgatg gaaataataa atactatgca ggtccgtga agggccgatt caccatctcc 180
 agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg 240
 gctgtatatt actgtgcgag agatcagggc actggctggt acggaggctt tgacttctgg 300
 ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc 360
 ctggcgccct gctccaggag cacctccgag agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag 420
 gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg 480
 cacaccttcc 490

<210> 85
 <211> 163
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 85

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

Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 20 25 30

Gly Leu Glu Trp Val Val Val Ile Trp His Asp Gly Asn Asn Lys Tyr
 35 40 45

Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
 50 55 60

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 65 70 75 80

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gln Gly Thr Gly Trp Tyr Gly Gly
 85 90 95

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

PC32177A.ST25.txt

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
115 120 125
Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
130 135 140
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
145 150 155 160
His Thr Phe

<210> 86
<211> 419
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 86
cctggagagc cggttccat ctcttcagg tctagtcaga gcctcctgca tagtaatgga 60
tacaactatt tggattggtt cctgcagaag ccaggacagt ctccacagct cctgatctat 120
ttgggttcta atcgggcctc cggggtcct gacaggttca gtggcagtgg atcaggcaca 180
gattttacac tgaactcag cagagtggag gctgaggatg ttggggttta ttactgcatg 240
caagctctac aaactcctct cactttcggc ggagggacca aggtggagat caaacgaact 300
gtggctgcac catctgtctt catcttcccg ccatctgatg agcagttgaa atctggaact 360
gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc tatcccagar aggccaaagt acattccat 419

<210> 87
<211> 133
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 87

Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu
1 5 10 15

His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly
20 25 30

Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly
35 40 45

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
50 55 60

Lys Leu Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met
65 70 75 80

Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
85 90 95

PC32177A.ST25.txt

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
100 105 110

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
115 120 125

Asn Phe Tyr Pro Arg
130

<210> 88
<211> 1335
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 88
caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt cacccttcagt agtcatggca tccactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagana taaagactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ttgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagtggcc 300
cactgtgggc cacttgacta ctggggccag ggaacctgtg tcaccgtctc ctcagcctcc 360
accaagggcc catcggctct ccccttggcg cctgtctcca ggagcacctc cgagagcaca 420
gcggcccttg gctgcctpgt caaggactac ttccccgaac cggtagcggg gtcgtggaac 480
tcaggcgctc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccagctg tcctacagtc ctcaggactc 540
tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcaact tcggcaccca gacctacacc 600
tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc aagggtggca agacagttga gcgcaaatgt 660
tgtgtcgagt gccaccctg cccagcacca cctgtggcag gaccgtcagt cttcctcttc 720
ccccaaaac ccaaggacac cctcatgac tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780
gtggacgtga gccacgaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 840
gtgcataatg ccaagacaaa gccacgggag gagcagttca acagcacgtt ccgtgtggtc 900
agcgtcctca ccgttgtgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtc 960
tccaacaaag gcctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa agggcagccc 1020
cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080
agcctgacct gcctggtcaa aggtctctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acacctcca tgctggactc cpacpgctcc 1200
ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1260
tcatgtccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1320
tctccgggta aatga 1335

<210> 89

147 ~~2~~

PC32177A.ST25.txt

<211> 444
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 89

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Arg Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Ala Pro Leu Gly Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

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

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

Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

PC32177A.ST25.txt

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

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

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

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

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 90
<211> 645
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 90
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcttgca gggccagtca gagtgtcagc agctacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggtcct catctatggt gcatccagca gggccactgg catcccagac 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag actggagcct 240
gaggattttg cagtgtatta ctgtcaicag tatggtaggc caccattcac ttccggccct 300
gggaccaaaag tagatatcaa gcgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccacca 360

PC32177A.ST25.txt

tctgatgagc agttganatc tggactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgctt gcgaagtcac ccacagggc 600
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 91
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 91

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

USOS DE LOS ANTICUERPOS ANTI-CTLA-4

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones que contienen anticuerpos anti-CTLA-4 que tienen secuencias de aminoácidos derivadas a partir de genes humanos y a utilizaciones de éstas para el tratamiento del cáncer y en combinación con trasplante de células madre.

Antecedentes

CTLA-4 (antígeno-4 de los linfocitos T citotóxicos) es un miembro de la superfamilia de proteínas que son las inmunoglobulinas (Ig) que actúa para inactivar la activación de las células T y para mantener la homeostasis inmunológica. En particular, se piensa que CD28 y CTLA-4 transmiten señales opuestas que son integradas por la célula T para determinar la respuesta frente al antígeno. El resultado de la estimulación del receptor de las células T por los antígenos está regulada por señales coestimulantes de CD28, así como por señales inhibitorias derivadas a partir de CTLA-4. También se determina mediante la interacción de CD28 o CTLA-4 en las células T con moléculas B7 que se expresan en las células presentadoras de antígeno.

Kwon et al. PNAS USA 94:8099-103 (1997) han demostrado que el bloqueo *in vivo* de CTLA-4 mediado por anticuerpos incrementaba las respuestas inmunes anticáncer de próstata. Yang et al. Cancer Res 57:4036-41 (1997), en base a resultados *in vitro* e *in vivo*, descubrieron que el bloqueo de CTLA-4 en animales con tumores incrementaba su capacidad de generar respuestas antitumorales de células T; en este modelo, el efecto del incremento estaba restringido a las primeras etapas del crecimiento del tumor. Hurwitz et al. Proc Natl Acad Sci U S A 95:10067-71 (1998) utilizaron una combinación de bloqueo de CTLA-4 y una vacuna (que consiste en células SM1 que expresan el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos) para inducir la regresión de tumores de SM1 parentales, a pesar de la ineficacia de cada tratamiento por separado.

La Patente de EEUU 5.811.097 de Allison et al. se refiere a la administración de agentes que bloquean CTLA-4 para disminuir el crecimiento de células tumorales. La Patente Internacional WO 00/37504 (publicada el 29 de junio, 2000) se refiere a anticuerpos humanos anti-CTLA-4, y a la utilización de estos anticuerpos en el tratamiento del cáncer. La Patente Internacional WO 01/14424 (publicada el 1 de marzo, 2001) se refiere a anticuerpos humanos anti-CTLA-4 adicionales, y a la utilización de dichos anticuerpos en el tratamiento del cáncer. La Patente Internacional

WO 93/00431 (publicada el 7 de enero, 1993) se refiere a la regulación de interacciones celulares con un anticuerpo monoclonal que reacciona con una proteína de fusión CTLA41g. La Patente Internacional WO 00/32231 (publicada el 8 de junio, 2000) se refiere a la combinación de un agente que bloquea CTLA-4 con una vacuna tumoral para estimular las células T. La Patente Internacional W003/086459 se refiere a un método para estimular una respuesta de memoria utilizando anticuerpos CTLA-4.

Compendio de la Invención

La presente invención se refiere a métodos para tratar cáncer utilizando anticuerpos anti-CTLA-4.

10 En una realización, la invención se refiere a un método para tratar cáncer en un mamífero mediante la administración de más de 10 mg/kg de anticuerpo anti-CTLA-4 en dosis únicas o múltiples.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer en un mamífero que ha sido sometido a transplante de células madre que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CTLA-4 humano.

En otro aspecto más, la invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer en un mamífero que comprende las etapas de (i) llevar a cabo un transplante de células madre en el mamífero, y (ii) administrar una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CTLA-4 humano. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano. El transplante de células madre puede ser un transplante alogénico de células madre o autólogo.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer en un mamífero que comprende las etapas de (i) administrar quimioterapia al mamífero; (ii) llevar a cabo un transplante de células madre, y (iii) administrar una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CTLA-4 humano. El transplante de células madre puede ser un transplante alogénico de células madre o autólogo, y la quimioterapia puede ser quimioterapia de dosis altas.

Breve Descripción de los Dibujos.

30 La Figura 1A-W muestra las secuencias de longitud completa de nucleótidos y de aminoácidos de los anticuerpos anti-CTLA-4 4.1.1; 4.8.1; 4.13.1; 6.1.1 y 11.2.1.

La Figura 2A-C muestra una alineación de secuencias de aminoácidos entre la secuencia de aminoácidos predicha de los clones de cadenas pesadas 4.1.1, 4.8.1, 4.14.3, 6.1.1, 3.1.1, 4.10.2, 4.13.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1 y 12.9.1.1 y la secuencia de aminoácidos de la línea germinal DP-50 (3-33). Los cambios respecto a

la línea germinal se indican en negrita.

La Figura 3 muestra una alineación de secuencias de aminoácidos entre la secuencia predicha de la cadena pesada del clon 2.1.3 y la secuencia de aminoácidos de la línea germinal DP-65 (4-31). Los cambios respecto a la línea germinal se indican en negrita y las CDR están subrayadas.

La Figura 4 muestra una alineación de secuencias de aminoácidos entre las secuencias predichas de las cadenas ligeras kappa de los clones 4.1.1, 4.8.1, 4.14.3, 6.1.1, 4.10.2, y 4.13.1 y la secuencia de aminoácidos de la línea germinal A27. Los cambios respecto a la línea germinal se indican en negrita y las CDR están subrayadas.

La Figura 5 muestra una alineación de secuencias de aminoácidos entre las secuencias predichas de la cadena ligera kappa de los clones 3.1.1, 11.2.1, 11.6.1, y 11.7.1 y la secuencia de aminoácidos de la línea germinal 012. Los cambios respecto a la línea germinal se indican en negrita y las CDR están subrayadas.

La Figura 6 muestra una alineación de secuencias de aminoácidos entre la secuencia predicha de la cadena ligera kappa del clon 2.1.3 y la secuencia de aminoácidos de la línea germinal A10/A26. Los cambios respecto a la línea germinal se indican en negrita y las CDR están subrayadas.

La Figura 7 muestra una alineación de secuencias de aminoácidos entre la secuencia predicha de la cadena ligera kappa del clon 12.3.1 y la secuencia de aminoácidos de la línea germinal A17. Los cambios respecto a la línea germinal están indicados en negrita y las CDR están subrayadas.

La Figura 8 muestra una alineación de secuencias de aminoácidos entre la secuencia predicha de la cadena ligera kappa del clon 12.9.1 y la secuencia de aminoácidos de la línea germinal A3/A19. Los cambios respecto a la línea germinal están indicados en negrita y las CDRs están subrayadas.

La Figura 9A-M muestra las secuencias de longitud completa de nucleótidos y de aminoácidos de los anticuerpos anti-CTLA-4 4.1.1 (FIG. 9A), 4.8.1 (FIG. 9B), 4.14.3 (FIG. 9C), 6.1.1 (FIG. 9D), 3.1.1 (FIG. 9E), 4.10.2 (FIG. 9F), 2.1.3 (FIG. 9G), 4.13.1 (FIG. 9H), 11.2.1 (FIG. 9I), 11.6.1 (FIG. 9J), 11.7.1 (FIG. 9K), 12.3.1.1 (FIG. 9L) y 12.9.1.1 (FIG. 9M).

Descripción Detallada de la Invención

Todas las patentes, solicitudes de patentes, publicaciones, y otras referencias citadas en esta memoria se incorporan en esta memoria por referencia en su totalidad.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar cáncer

en un mamífero que comprende administrar al mamífero más de 10 mg/kg de un anticuerpo anti-CTLA-4 humano. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano. Los ejemplos de los cánceres que pueden tratarse son cáncer de mama, que incluye cáncer de mama metastático, cáncer de pulmón, que incluye cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o nuca, melanoma que incluye melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer testicular, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cervix, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, Enfermedad de Hodgkin, linfoma distinto al de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de la próstata, leucemias crónicas o agudas que incluyen leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, linfoma de células T cutáneo, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o de la uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasma del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis de tumores, tumor del eje espinal, glioma del tronco cerebral, adenoma de la pituitaria, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por las condiciones ambientales que incluyen los inducidos por asbestos, mieloma, neuroblastoma, sarcomas pediátricos, y combinaciones de dichos cánceres. En determinadas realizaciones, se tratan los tumores sólidos, tales como cáncer de mama que incluye cáncer de mama metastático, cáncer testicular, cáncer de ovarios, cáncer de células pequeñas del pulmón, neuroblastoma y sarcomas pediátricos. En otra realización, el cáncer es melanoma y el mamífero es un ser humano. En otra realización, el cáncer es cáncer de próstata, y el mamífero es un ser humano.

Como se emplea en esta memoria, el término "tratar", a no ser que se indique otra cosa, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso del trastorno o condición a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o condición. El término "tratamiento", como se emplea en esta memoria, a no ser que se indique otra cosa, se refiere al acto de tratar tal y como se ha definido "tratar" inmediatamente más arriba. El efecto del tratamiento del cáncer puede evaluarse mediante la observación de puntos finales de la enfermedad tales como supervivencia prolongada,

supervivencia en ausencia de enfermedad (tiempo de recurrencia), velocidad de la respuesta, duración de la respuesta y/o tiempo hasta la progresión.

Para tratar el cáncer, los anticuerpos descritos en esta memoria pueden administrarse como se describe más adelante, por ejemplo, en la cantidad de más de 5 10 mg/kg. En algunas realizaciones, la cantidad del anticuerpo puede ser de más de 10 mg/kg hasta 21 mg/kg, por ejemplo 10,5 mg/kg hasta 21 mg/kg ó 11 mg/kg hasta, 21 mg/kg, o, por ejemplo, más de 10 mg/kg hasta 18 mg/kg, por ejemplo 10,5 mg/kg hasta 18 mg/kg ó 11 mg/kg hasta 18 mg/kg. En otra realización, la cantidad de anticuerpo es al menos 15 mg/kg, por ejemplo, 15 mg/kg. En otra realización, la 10 cantidad de anticuerpo es aproximadamente 20 mg/kg. Puede administrarse una dosis única o múltiples dosis del anticuerpo. Por ejemplo, puede administrarse al menos una dosis, o al menos tres, seis ó 12 dosis. Las dosis pueden administrarse, por ejemplo, cada dos semanas, mensualmente, cada tres meses, cada seis meses o anualmente.

Los métodos de la presente invención también se refieren al tratamiento de 15 cáncer en un mamífero que ha sido sometido a transplante de células madre, métodos que comprenden administrar al mamífero una cantidad de un anticuerpo anti-CTLA-4 humano que es eficaz en el tratamiento del cáncer en combinación con el transplante de células madre. Los ejemplos de los cánceres que pueden tratarse son cáncer de mama, que incluye cáncer de mama metastático, cáncer de pulmón, que incluye 20 cáncer de células pequeñas de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o nuca, melanoma que incluye melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer testicular, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cervix, 25 carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, Enfermedad de Hodgkin, linfoma distinto al de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de la próstata, leucemias crónicas o agudas que incluyen leucemia 30 mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o de la uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasma del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis de tumores, tumor del eje espinal, glioma del tronco cerebral, adenoma 35 de la pituitaria, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células

escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por las condiciones ambientales que incluyen los inducidos por asbestos, mieloma, neuroblastoma, sarcomas pediátricos, y combinaciones de dichos cánceres. Preferiblemente, se tratan los tumores sólidos, tales como cáncer de mama que incluye cáncer de mama metastático, cáncer testicular, cáncer de ovarios, cáncer de células pequeñas del pulmón, neuroblastoma y sarcomas pediátricos. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

En el tratamiento con la combinación, los anticuerpos descritos en esta memoria pueden administrarse como se describe adicionalmente más adelante, por ejemplo, en la cantidad de al menos 1 mg/kg, de al menos 5 mg/kg, al menos 10 mg/kg o al menos 15 mg/kg. Puede administrarse una dosis única o múltiples dosis del anticuerpo. Por ejemplo, puede administrarse al menos una dosis, o al menos tres, seis ó 12 dosis. Las dosis pueden administrarse, por ejemplo, cada dos semanas, mensualmente, cada tres meses, cada seis meses o anualmente. La primera dosis puede administrarse después de que el sistema inmune del mamífero se haya recuperado del trasplante, por ejemplo, en el periodo de uno a 12 meses después del trasplante. En determinadas realizaciones, la primera dosis se administra en el periodo de uno a tres, o de uno a cuatro meses después del trasplante. El paciente puede someterse a trasplante de células madre y a tratamiento(s) preparatorio(s) como se describe más adelante.

La invención también se refiere a un método para el tratamiento de cáncer en un mamífero que comprende las etapas de (i) llevar a cabo un trasplante de células madre en el mamífero, y (ii) administrar una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CTLA-4 humano. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano. El trasplante de células madre puede ser un trasplante alogénico de células madre o autólogo.

El término "trasplante de células madre" como se emplea en esta memoria significa infusión de células madre hematopoyéticas en un mamífero, células madre que pueden derivar de cualquier fuente de células madre apropiada del cuerpo. Por lo tanto, las células madre pueden derivarse a partir, por ejemplo, de médula ósea, circulación periférica (por ejemplo, sangre) después de movilizarse a partir de la médula ósea, o de fuentes fetales tales como tejido fetal, circulación fetal y sangre del cordón umbilical.

"Trasplante de médula ósea" como se emplea en esta memoria es una forma de trasplante de células madre.

"Trasplante alogénico de células madre" implica un donante y un receptor que

no son idénticos desde un punto de vista inmunológico.

"Transplante autólogo de células madre" implica la obtención y almacenamiento de las células madre del paciente con una reinfusión posterior. Normalmente este método sigue a una terapia mieloablativa con dosis altas.

5 El transplante de células madre puede llevarse a cabo de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Algunos de dichos métodos se describen en F.R. Appelbaum, Bone Marrow and Stem Cell Transplantation, Capítulo 14, en Harrison's Principles of Internal Medicine, Eugene Braunwald et al., Editores (McGraw-Hill Professional; 15ª edición, 16 de febrero, 2001), que se incorpora en esta memoria por
10 referencia.

Por lo tanto, la médula ósea puede obtenerse del donante a partir de las crestas ilíacas posteriores y a veces anteriores estando el donante bajo anestesia general o espinal. Típicamente, se aspiran 10 a 15 mL/kg de médula, se ponen en medio heparinizado, y se filtran a través de tamices de 0,3- y 0,2-mm para eliminar
15 grasa y espículas óseas. Por ejemplo, en el caso de un transplante alogénico pueden recogerse de aproximadamente $1,5$ a 5×10^8 células de médula nucleadas por kilogramo. La médula recogida puede procesarse adicionalmente dependiendo de la situación clínica, por ejemplo, mediante la eliminación de glóbulos rojos para evitar la hemólisis en transplantes ABO-incompatibles, mediante la eliminación de las células T
20 del donante para evitar la enfermedad injerto contra anfitrión (GVHD), o mediante el intento de eliminar células tumorales contaminantes en el transplante autólogo.

En otras realizaciones, las células madre pueden movilizarse a partir de la médula ósea mediante el tratamiento del donante con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o con otros factores como IL-8 que inducen el movimiento de
25 las células madre de la médula ósea a la circulación periférica. En algunas realizaciones, se recogen células madre de la sangre periférica después de que el donante haya sido tratado con factores de crecimiento hematopoyéticos o, en la puesta a punto del transplante autólogo, algunas veces después de un tratamiento con una combinación de quimioterapia y de factores de crecimiento.

30 Después de la movilización, las células madre pueden recogerse a partir de la sangre periférica mediante cualquier técnica de aferesis celular apropiada (leucoferesis), como utilizando dispositivos de recogida de sangre que están disponibles comercialmente como, por ejemplo, el Separador de Células Sanguíneas™ CS 3000 (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL). Los métodos
35 para llevar a cabo la aferesis con el Separador de Células Sanguíneas™ CS 3000

están descritos en Williams et al., Bone Marrow Transplantation 5: 129-33 (1990) y en Hillyer et al., Transfusion 33: 316-21 (1993), ambos incorporados en la presente memoria por referencia.

Los trasplantes de células madre pueden administrarse de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante inyección intravenosa. Las células madre utilizadas en un trasplante pueden infundirse a través de un catéter venoso central de gran calibre.

En determinadas realizaciones, el trasplante de células madre está precedido de un régimen preparatorio. Los regímenes de tratamiento preparatorios administrados a un mamífero que preceden inmediatamente al trasplante pueden diseñarse para erradicar la enfermedad subyacente del mamífero o, en el caso del trasplante alogénico, para inmunosuprimir al mamífero de manera adecuada para evitar el rechazo de las células madre transplantadas. Por lo tanto, el régimen apropiado depende de la enfermedad y de la fuente de la médula. Dicho régimen puede implicar la administración de quimioterapia y/o la irradiación total del cuerpo del mamífero.

Por lo tanto, la invención también se refiere a un método para el tratamiento de cáncer en un mamífero que comprende las etapas de (i) administrar quimioterapia al mamífero; (ii) llevar a cabo un trasplante de células madre, y (iii) administrar una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CTLA-4 humano. Preferiblemente, un mamífero es un ser humano. El trasplante de células madre puede ser un trasplante alogénico de células madre o autólogo.

Un agente quimioterapéutico puede ser, por ejemplo, cualquier medicamento citotóxico, tales como adriamicina, bleomicina, busulfán, capecitabina, carboplatina, carmustina, cisplatina, ciclofosfamida, docetaxel, epirubicina, etopósido, fludarabina, gemcitabina, ifosfamida, irinotecán, melfalán, metotrexato, paclitaxel, tenipósido, topotecán, tiotepa, o una combinación de estos. Generalmente, un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor mitótico, agente alquilante, antimetabolito, antibiótico intercalante, inhibidor del ciclo celular, inhibidores de enzimas y de topoisomerasas. Inhibidores mitóticos, por ejemplo, docetaxel, paclitaxel, y vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo, busulfán, carboplatina, cisplatina, ciclofosfamida, ifosfamida y tiotepa; antimetabolitos, por ejemplo, 5-fluorouracilo, capecitabina, citosina arabinósido, fludarabina, gemcitabina, metotrexato e hidroxiaurea, o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos descritos en la Solicitud de Patente Europea 239362 como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-

2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico; antibióticos intercalantes, por ejemplo, adriamicina, bleomicina y epirubicina.

La quimioterapia puede ser quimioterapia con dosis altas, por ejemplo, puede administrarse una dosis alta de cualquiera de los agentes quimioterapéuticos mencionados más arriba. Preferiblemente, puede administrarse una dosis alta de busulfán, ciclofosfamida, melfalán, tiotepa, carmustina, etopósido, cisplatina, epirubicina, fludarabina o una combinación de éstos.

Los ejemplos de quimioterapia pueden ser los descritos en Childs R, et al., Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation, N Engl J Med. 2000 Sep 14;343(11):750-8; Bassier RL, et al., Multicycle high-dose chemotherapy and filgrastim-mobilized peripheral-blood progenitor cells in women with high-risk stage II or III breast cancer: five-year follow-up, J Clin Oncol. 1999 Ene;17(1):82-92; Socie G, et al., Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies, Blood 2001 Dic 15;98(13):3569-74, cada uno de los cuales se incorpora en la presente memoria por referencia

Por lo tanto, un régimen quimioterapéutico puede comprender una combinación de ciclofosfamida y fludarabina seguido de trasplante de células madre. Por ejemplo, las infusiones intravenosas de 60 mg de ciclofosfamida por kilogramo de peso corporal en el día 7 y en el día 6 antes del trasplante pueden seguirse de una infusión intravenosa de 25 mg of fludarabina por metro cuadrado de área de superficie corporal en cada uno de los últimos cinco días antes del trasplante. Dicho régimen puede combinarse, por ejemplo, con un trasplante alogénico nomeloablativo de células madre de sangre periférica.

En otra realización, la quimioterapia con dosis altas puede comprender la administración de epirubicina, ciclofosfamida, y, de manera opcional, del agente uroprotector mesna (sulfonato sódico de 2-mercaptoetano), seguida de trasplante de células madre. Por ejemplo, la administración i.v. de 200 mg/m² de epirubicina (Pharmacia-Upjohn, Milán, Italia) durante 12 horas en el día 4 antes del trasplante (día - 4) es seguida por la administración i.v. de 4 g/m² de ciclofosfamida (Pharmacia-Upjohn) en el día 3 antes del trasplante (día - 3), administrada como 1 g/m² i.v. durante 30 minutos en cuatro dosis divididas. El agente uroprotector mesna (sulfonato sódico de 2-mercaptoetano) puede administrarse como un bolo intravenoso (0.8 g/m²) antes de la primera dosis de ciclofosfamida y después como una infusión continua en

los días - 3 (4 g/m²) y -2 (2,4 g/m²). Dicho régimen puede combinarse , por ejemplo, con un trasplante autólogo de células madre de sangre periférica.

En otra realización más de la invención, la quimioterapia y el trasplante de células madre pueden combinarse con terapia de radiación. Las técnicas para
5 administrar terapia de radiación de dosis bajas o altas son conocidas en la técnica, y estas técnicas pueden utilizarse en la terapia de combinación descrita en esta memoria. Por ejemplo, un paciente puede recibir un total de 120 mg/kg de ciclofosfamida, 60 mg/kg en cada uno de 2 días consecutivos. El busulfán puede administrarse, de manera opcional, por ejemplo, a 16 mg/kg (por ejemplo, 1 mg/kg por
10 dosis oralmente cada 6 horas durante 4 días consecutivos). Los regímenes de irradiación total del cuerpo pueden variar dependiendo de la condición de un paciente, por ejemplo, el paciente puede recibir 12 Gy en un régimen fraccionado. Dichos regímenes pueden combinarse, por ejemplo, con trasplante alogénico de médula ósea.

15 Anticuerpos

Los anticuerpos que se pueden utilizar en la presente invención, y los métodos para fabricarlos, están descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/EEUU99/30895 publicada el 29 de junio, 2000 como Patente Internacional WO 00/37504, y en la Solicitud de Patente Europea No. EP 1262193 A1 publicada el 12 de abril, 2002,
20 ambas están incorporadas en esta memoria por referencia. Aunque en esta memoria se proporciona información de las secuencias, se puede encontrar más información en la Patente Internacional WO 00/37504 y en la Patente Europea EP 1262193; las secuencias de estas solicitudes se incorporan en esta memoria por referencia.

Los anticuerpos que se unen a CTLA-4 son útiles en la práctica de los métodos descritos en esta memoria. Los ejemplos de dichos anticuerpos incluyen los descritos
25 en la Patente Internacional WO 00/37504 y denominados 2.1.3, 3.1.1, 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1, y 12.9.1.1. También se incluyen los anticuerpos descritos, por ejemplo, en las Publicaciones de Patentes Internacionales Nos. WO 01/14424 y WO 03/086459, y en la Publicación de la Patente
30 de EEUU No. 2002/0086014, dichos anticuerpos incluyen, pero no están limitados a, anticuerpo MDX-010 (previamente referido como anticuerpo "10D1"). Estos anticuerpos son generalmente cadenas pesadas completas de IgG2 o IgG4 humanas con cadenas ligeras kappa humanas.

En particular, la invención se refiere a la utilización de anticuerpos que tienen
35 secuencias de aminoácidos de estos anticuerpos. La invención también se refiere a

166
160

anticuerpos que tienen las secuencias de aminoácidos de las CDR de las cadenas pesadas y ligeras de estos anticuerpos, así como a los que tienen cambios en las regiones CDR, como se describe en esta memoria. La invención también se refiere a anticuerpos que tienen las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras de estos anticuerpos. En otra realización, el anticuerpo se selecciona de un anticuerpo que tiene la totalidad, la región variable, o CDR, de las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesadas y ligeras de los anticuerpos 4.1.1, 11.2.1, 4.13.1, 4.14.3, ó 6.1.1.

En determinadas realizaciones, los anticuerpos para utilizarse en la presente invención tienen secuencias de aminoácidos representadas en las Figuras 1-9. En el caso de cualquier discrepancia en la secuencia entre las figuras, se toma la descripción de las Figuras 1-8.

Los subclones siguientes se depositaron en la American Type Culture Collection, 10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209, el 29 de abril, 2003:

Clon	Subclon	No. Depósito ATCC
4.1.1	4.1.1.1	PTA-5168
11.2.1	11.2.1.4	PTA-5169

Como se apreciará, los anticuerpos de la invención pueden derivarse a partir de hibridomas pero también pueden expresarse en líneas celulares distintas de los hibridomas. Las secuencias que codifican los ADNc o los clones genómicos de los anticuerpos particulares pueden utilizarse para transformar células anfitrionas adecuadas de mamífero o de no mamífero. La transformación puede realizarse mediante cualquier método conocido para introducir polinucleótidos en una célula anfitriona, que incluye, por ejemplo, empaquetar el polinucleótido en un virus (o en un vector vírico) y transducir una célula anfitriona con el virus (o con el vector) o mediante procedimientos de transfección conocidos en la técnica, como los que aparecen en las Patentes de EEUU 4.399.216, 4.912.040, 4.740.461, y 4.959.455. Los métodos para introducir polinucleótidos heterólogos en células de mamífero son muy conocidos en la técnica e incluyen, pero no están limitados a, transfección mediada por dextrano, precipitación con fosfato cálcico, transfección mediada por polibreno, fusión de protoplastos, electroporación, bombardeo con partículas, encapsulación del polinucleótido en liposomas, conjugados peptídicos, dendrímeros, y microinyección directa del ADN en el núcleo.

Las líneas celulares de mamífero disponibles como anfitrionas para la expresión son muy conocidas en la técnica e incluyen muchas líneas celulares inmortalizadas de la American Type Culture Collection (ATCC), que incluyen, pero no

están limitadas a, células de ovario de hamster Chino (CHO), NSO, células HeLa, células de riñón de hamster (BHK), células de riñón de mono (COS), y células de carcinoma hepatocelular humano (por ejemplo, Hep G2). También pueden utilizarse células que no sean de mamífero, que incluyen células bacterianas, de levadura, de insecto y de plantas. La mutagénesis dirigida del dominio CH2 del anticuerpo para eliminar la glicosilación puede ser preferida con el fin de evitar cambios bien en la inmunogenicidad, farmacocinesis y/o en las funciones del efector que resultan de la glicosilación que no es humana. El sistema de expresión de la glutamina sintetasa se discute en su totalidad o en parte en conexión con las Patentes Europeas 218 846, 256 055, y 323 997 y con la Solicitud de Patente Europea 89303964.4. Además, se puede utilizar un sistema de expresión de dihidrofolato reductasa (DHFR), que incluyen los conocidos en la técnica, para producir el anticuerpo.

Los anticuerpos para utilizarse en la invención también pueden producirse de manera transgénica a través de la generación de un mamífero o planta que es transgénico para las secuencias de interés de las cadenas pesadas y ligeras de la inmunoglobulina y de la producción del anticuerpo en una forma que se pueda recuperar a partir de éstos. Los anticuerpos transgénicos pueden producirse en, y recuperarse a partir de, la leche de cabras, vacas, o de otros mamíferos. Véanse, por ejemplo, las Patentes de EEUU 5.827.690, 5.756.887, 5.750.172, y 5.741.957.

Los anticuerpos utilizados en la invención poseen preferiblemente unas afinidades muy altas, típicamente poseen K_d de aproximadamente 10^{-9} hasta aproximadamente 10^{-11} M, cuando se determinan bien mediante fase sólida o fase en disolución.

En una realización, el anticuerpo que se une a CTLA-4 tiene las propiedades siguientes:

- una afinidad de unión para CTLA-4 de aproximadamente 10^{-6} o mayor;
- una inhibición de la unión entre CTLA-4 y B7-1 con una CI_{50} de aproximadamente 100 nM o menor; y
- una inhibición de la unión entre CTLA-4 y B7-2 con una CI_{50} de aproximadamente 100 nM o menor.

Preferiblemente, el anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de una cadena pesada que comprende secuencias de aminoácidos de CDR humana derivadas a partir del gen V_H 3-30 ó 3-33, o sustituciones conservativas o mutaciones somáticas de éste. El anticuerpo también puede comprender regiones CDR en su cadena ligera derivadas a partir del gen A27 o O12.

En otras realizaciones de la invención, el anticuerpo inhibe la unión entre CTLA-4 y B7-1 con una CI_{50} de aproximadamente 10 nM o menor, por ejemplo aproximadamente 5 nM o menor, o por ejemplo aproximadamente 1 nM.

De manera alternativa, el anticuerpo anti-CTLA-4 compite para la unión con un anticuerpo que tiene las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesadas y ligeras de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en 4.1.1, 6.1.1, 11.2.1, 4.13.1 y 4.14.3. En otra realización, el anticuerpo compite de manera cruzada con un anticuerpo que tiene dicha secuencia de cadenas pesadas y ligeras, o con el anticuerpo depositado 4.1.1 ó 11.2.1. Por ejemplo, el anticuerpo puede unirse al epítopo al que se une un anticuerpo que tiene las secuencias de aminoácidos de la cadena pesada y ligera de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en 4.1.1, 6.1.1, 11.2.1, 4.13.1 y 4.14.3.

En otra realización, la invención se lleva a la práctica utilizando un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos de CDR-1, CDR-2, y CDR-3, y una cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de CDR-1, CDR-2, y CDR-3, de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en 3.1.1, 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1, y 12.9.1.1, o secuencias que tienen cambios respecto a dichas secuencias CDR seleccionados del grupo que consiste en cambios conservativos, donde dichos cambios conservativos se seleccionan del grupo que consiste en sustitución de restos no polares por otros restos no polares, sustitución de restos polares cargados distintos de los restos polares no cargados, sustitución de restos polares cargados por otros restos polares cargados, y sustitución de restos similares estructuralmente; sustituciones no conservativas, donde dichas sustituciones no conservativas se seleccionan del grupo que consiste en sustitución de restos polares cargados por restos polares no cargados y sustitución de restos no polares por restos polares, adiciones y deleciones. En una realización adicional de la invención, el anticuerpo contiene menos de 10, 7, 5, ó 3 cambios de aminoácidos respecto a la secuencia de la línea germinal en las regiones marco o CDR. En otra realización, el anticuerpo contiene menos de 5 cambios de aminoácidos en las regiones marco y menos de 10 cambios en las regiones CDR. En una realización preferida, el anticuerpo contiene menos de 3 cambios de aminoácidos en las regiones marco y menos de 7 cambios en las regiones CDR. En una realización preferida, los cambios en las regiones marco son conservativos y los de las regiones CDR son mutaciones somáticas.

La tabla siguiente muestra el número de cambios de aminoácidos respecto a la

154
163

línea germinal para las regiones FR y CDR de la cadena H y L para determinados anticuerpos de la invención:

	4.1.1	4.8.1	6.1.1	11.2.1
H-FR	1	0	1	0
H-CDR	3	4	3	1
L-FR	1	0	1	0
L-CDR	3	4 (incluyendo 2 delecciones)	2 (incluyendo 1 delección)	3
FR/CDR Total	2/6	0/8	2/5	0/4

En otra realización, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos de CDR-1, CDR-2, y CDR-3, y una cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de CDR-1, CDR-2, y CDR-3, de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en 3.1.1, 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1, y 12.9.1.1. En otra realización, el anticuerpo tiene las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de la cadena pesada y ligera que son las mismas que las de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en 4.1.1, 4.8.1, 6.1.1 and 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1, y 12.9.1.1. En otra realización, el anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de una cadena pesada del gen humano 3-33 y una secuencia de la cadena ligera del gen humano A27 ó 012.

Como se emplea en esta memoria, el término "epítopo" incluye cualquier determinante proteico capaz de unirse de manera específica a una inmunoglobulina o a un receptor de células T. Los determinantes epitópicos consisten normalmente en grupos de moléculas de superficie activos desde un punto de vista químico tales como cadenas laterales de aminoácidos o de azúcares y normalmente tienen características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas.

Se dice que un anticuerpo se une de manera específica a un antígeno cuando la constante de disociación es ≤ 1 M, preferiblemente ≤ 100 nM y lo más preferiblemente ≤ 10 nM.

El término "anticuerpo" como se emplea en esta memoria se refiere a un anticuerpo intacto, o a un fragmento de éste que se une que compite con el anticuerpo intacto para una unión específica. Los fragmentos que se unen se producen mediante técnicas de ADN recombinante, o mediante la rotura enzimática o química de los

anticuerpos intactos. Los fragmentos que se unen incluyen Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, y anticuerpos de cadena única. Se entiende que un anticuerpo distinto de un anticuerpo "biespecífico" o "bifuncional" tiene cada uno de sus sitios de unión idénticos. Un anticuerpo inhibe de manera sustancial la adhesión de un receptor a un contrarceptor cuando un exceso de anticuerpo reduce la cantidad de receptor unido al contrarceptor al menos aproximadamente 20%, 40%, 60% ó 80%, y más habitualmente más de aproximadamente 85% (determinado en un ensayo in vitro de unión competitiva).

Se sabe que la unidad estructural básica del anticuerpo comprende un tetrámero. Cada tetrámero está compuesto por dos pares idénticos de cadenas polipeptídicas, cada par tiene una cadena "ligera" (aproximadamente 25 kDa) y una cadena "pesada" (aproximadamente 50-70 kDa). La parte amino terminal de cada cadena incluye una región variable de aproximadamente 100 a 110 o más aminoácidos responsables del reconocimiento del antígeno. La parte carboxi terminal de cada cadena define una región constante responsable de la función del efector. Las cadenas ligeras humanas se clasifican como cadenas ligeras kappa y lambda. Las cadenas pesadas se clasifican como mu, delta, gamma, alfa, o epsilon, y definen el isotipo del anticuerpo como IgM, IgD, IgG, IgA, e IgE, respectivamente. Dentro de las cadenas ligeras y pesadas, las regiones constantes y variables están unidas por una región "J" de aproximadamente 12 o más aminoácidos, la región pesada también incluye una región "D" de aproximadamente 10 aminoácidos más. Véase, de manera general, Fundamental Immunology Cap. 7 (Paul, W., ed., 2ª ed. Raven Press, N.Y. (1989)). Las regiones variables de cada par de cadenas ligera/pesada forman el sitio de unión del anticuerpo.

Por lo tanto, un anticuerpo IgG intacto tiene dos sitios de unión. Excepto en los anticuerpos bifuncionales o biespecíficos, los dos sitios de unión son iguales. Todas las cadenas presentan la misma estructura general de regiones marco (FR) relativamente conservadas unidas por tres regiones hipervariables, denominadas también regiones determinantes de la complementariedad o CDR. Las CDR de las dos cadenas de cada par se alinean por las regiones marco, permitiendo la unión a un epítopo específico. Desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal, tanto las cadenas ligeras como las pesadas comprenden los dominios FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4. La asignación de los aminoácidos a cada dominio es de acuerdo con las definiciones de Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 y 1991)), o Chothia y Lesk J. Mol.

Biol. 196:901-917 (1987); Chothia et al. Nature 342:878-883 (1989).

El término "anticuerpo humano" se refiere a un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos derivada a partir de genes humanos que incluyen genes humanos en ratones transgénicos o en otros, y que incluye secuencias que resultan de mutaciones somáticas u otros cambios que se producen en la generación de la secuencia del anticuerpo a partir del gen humano. La invención incluye cambios de los tipos descritos más adelante en la secuencia de aminoácidos.

Los anticuerpos utilizados en la presente invención se derivan preferiblemente a partir de células que expresan los genes de las inmunoglobulinas humanas. La utilización de ratones transgénicos para producir dichos anticuerpos "humanos" es conocida en la técnica. Uno de dichos métodos se describe en Mendez et al. Nature Genetics 15:146-156 (1997), Green y Jakobovits J. Exp. Med. 188:483-495 (1998), y Solicitud de Patente de EEUU Serie 08/759.620 (presentada el 3 de diciembre, 1996). La utilización de los ratones mencionados para obtener anticuerpos humanos también se describe en las Solicitudes de Patente de EEUU 07/466.008 (presentada el 12 de enero, 1990), 07/610.515 (presentada el 8 de noviembre, 1990), 07/919.297 (presentada el 24 de julio, 1992), 07/922.649 (presentada el 30 de julio, 1992), presentada 08/031.801 (presentada el 15 de marzo, 1993), 08/112,848 (presentada el 27 de agosto, 1993), 08/234,145 (presentada el 28 de abril, 1994), 08/376,279 (presentada el 20 de enero, 1995), 08/430.938 (presentada el 27 de abril, 1995), 08/464.584 (presentada el 5 de junio, 1995), 08/464.582 (presentada el 5 de junio, 1995), 08/463.191 (presentada el 5 de junio, 1995), 08/462.837 (presentada el 5 de junio, 1995), 08/466.853 (presentada el 5 de junio, 1995), 08/466.857 (presentada el 5 de junio, 1995), 08/466.859 (presentada el 5 de junio, 1995), 08/462.513 (presentada el 5 de junio, 1995), 08/724.752 (presentada el 2 de octubre, 1996), y 08/759.620 (presentada el 3 de diciembre, 1996). Véase también Mendez et al. Nature Genetics 15:146-156 (1997) y Green y Jakobovits J. Exp. Med. 188:483-495 (1998). Véase también la Patente Europea EP 0 463 151 (concesión publicada 12 de junio, 1996), Solicitud de Patente Internacional WO 94/02602 (publicada el 3 de febrero, 1994), Solicitud de Patente Internacional WO 96/34096 (publicada el 31 de octubre, 1996), y Patente Internacional WO 98/24893 (publicada el 11 de junio, 1998).

Una alternativa para producir ratones transgénicos que generen anticuerpos humanos es el método "minilocus", en el que se mimetiza un locus Ig exógeno a través de la inclusión de piezas (genes individuales) del locus Ig. En la construcción que se va a insertar en el animal se forman uno o más genes VH, uno o más genes

DH, uno o más genes JH, una región constante mu, y una segunda región constante (preferiblemente una región constante gamma). Véase la Patente de EEUU 5.545.807 de Surani et al, y las Patentes de EEUU 5.545.808, 5.625.825, 5.625.126, 5.633.425, 5.661.016, 5.770.429, 5.789.650, y 5.814.318 cada una de Lonberg y Kay, la Patente de EEUU 5.591.669 de Kripenfort y Berns, las Patentes de EEUU 5.612.205, 5.721.367, 5.789.215 de Berns et al., y la Patente de EEUU 5.643.763 de Choi y Dunn, y las Solicitudes de Patente de EEUU de GenPharm International 07/574.748 (presentada el 29 de agosto, 1990), 07/575.962 presentada el 31 de agosto, 1990), 07/810.279 (presentada el 17 de diciembre, 1991), 07/853.408 (presentada el 18 de marzo, 1992), 07/904.068 (presentada el 23 de junio, 1992), 07/990.880 (presentada el 16 de diciembre, 1992), 08/053.131 (presentada el 26 de abril, 1993), 08/096.762 (presentada el 22 de julio, 1993), 08/155.301 (presentada el 18 de noviembre, 1993), 08/161.739 (presentada el 3 de diciembre, 1993), 08/165.699 (presentada el 10 de diciembre, 1993), 08/209.741 (presentada el 9 de marzo, 1994). Véase también la Patente Europea 546 073 B1, las Solicitudes de Patente Internacional WO 92/03918, WO 92/22645, WO 92/22647, WO 92/22670, WO 93/12227, WO 94/00569, WO 94/25585, WO 96/14436, WO 97/13852, y WO 98/24884.

Los anticuerpos que tienen cambios en la secuencia de aminoácidos respecto a anticuerpos particulares que se ilustran en esta memoria pueden utilizarse en el método de la invención. Por ejemplo, las secuencias pueden tener "identidad sustancial", lo que significa que la secuencia del original y la secuencia cambiada, cuando están alineadas de manera óptima, como mediante los programas GAP o BESTFIT que utilizan pesos de hueco por defecto, comparten al menos un 80 por ciento de identidad en la secuencia, preferiblemente al menos un 90 por ciento de identidad en la secuencia, más preferiblemente al menos un 95 por ciento de identidad en la secuencia, y lo más preferiblemente al menos un 99 por ciento de identidad en secuencia de la secuencia del anticuerpo completo, de las regiones variables, de las regiones marco, o de las regiones CDR. Preferiblemente, las posiciones de los restos que no son idénticos se diferencian en sustituciones conservativas de aminoácidos. Las sustituciones conservativas de aminoácidos se refieren a la capacidad de intercambio de restos que tienen cadenas laterales similares. Por ejemplo, un grupo de aminoácidos que tiene cadenas laterales alifáticas es glicina, alanina, valina, leucina, e isoleucina; un grupo de aminoácidos que tiene cadenas laterales alifáticas hidroxilo es serina y treonina; un grupo de aminoácidos que tiene cadenas laterales que contienen amida es asparagina y glutamina; un grupo de aminoácidos que tiene

5 cadenas laterales aromáticas es fenilalanina, tirosina, y triptófano; un grupo de aminoácidos que tiene cadenas laterales básicas es lisina, arginina, e histidina; y un grupo de aminoácidos que tiene cadenas laterales que contienen azufre es cisteína y metionina. Los grupos preferidos para las sustituciones conservativas de aminoácidos son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutámico-aspartico, y asparagina-glutamina. Por ejemplo, es razonable esperar que una sustitución aislada de una leucina con una isoleucina o valina, un aspartato con un glutamato, una teronina con una serina, o una sustitución similar de un aminoácido con un aminoácido estructuralmente similar no tendrá un efecto importante en la unión
10 o en las propiedades de la molécula resultante, especialmente si la sustitución no implica un aminoácido dentro de un sitio marco. La posibilidad de que un cambio de aminoácido resulte en un péptido funcional puede determinarse fácilmente mediante el ensayo de la actividad específica del derivado polipeptídico.

Los fragmentos o análogos de las moléculas de anticuerpos o de
15 inmunoglobulinas pueden prepararse fácilmente por los expertos en la técnica. Los extremos amino o carboxilo preferidos de los fragmentos o análogos están cerca del límite de los dominios funcionales. Los dominios estructurales y funcionales pueden identificarse mediante la comparación de la secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos con bases de datos de secuencias patentadas o privadas.
20 Preferiblemente, se utilizan métodos de comparación informáticos para identificar restos de secuencia o dominios conformacionales de la proteína predichos que están en otras proteínas de estructura y/o función conocidas. Se conocen los métodos para identificar secuencias de proteína que se pliegan en una estructura tridimensional conocida. Bowie et al. Science 253:164 (1991). Por lo tanto, los expertos en la técnica
25 pueden reconocer fracciones de la secuencia y conformaciones estructurales que pueden utilizarse para definir los dominios estructurales y funcionales de acuerdo con la invención.

Las sustituciones de aminoácidos preferidas son aquellas que: (1) reducen la susceptibilidad a la proteólisis, (2) reducen la susceptibilidad a la oxidación, (3) alteran
30 la afinidad de la unión para formar complejos de proteína, (4) alteran las afinidades de la unión, y (4) confieren o modifican otras propiedades físicoquímicas o funcionales de los análogos mencionados. Los análogos pueden incluir diferentes mutélnas con una secuencia diferente de la secuencia peptídica natural. Por ejemplo, pueden realizarse sustituciones de aminoácidos únicas o múltiples (preferiblemente sustituciones de
35 aminoácidos conservativas) en la secuencia natural (preferiblemente en la parte del

polipéptido que está fuera de los dominios que forman los contactos intermoleculares). Una sustitución conservativa de aminoácidos no debe cambiar de manera sustancial las características estructurales de la secuencia parental (por ejemplo, un aminoácido sustituyente no debe tender a romper una hélice que se encuentra en la secuencia parental, o alterar otros tipos de estructura secundaria que caracterizan a la secuencia parental). Los ejemplos de estructuras polipeptídicas secundarias y terciarias reconocidas en la técnica están descritos en *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984)); *Introduction to Protein Structure* (C. Branden y J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991); y Thornton et al. *Nature* 354.105 (1991)).

El anticuerpo utilizado en el método de la invención puede estar marcado. Esto puede realizarse mediante la incorporación de un marcador que se pueda detectar, por ejemplo, mediante la incorporación de un aminoácido marcado radiativamente o mediante la unión a un polipéptido de restos biotinilados que puedan detectarse mediante avidina marcada (por ejemplo, estreptavidina que contiene un marcador fluorescente o una actividad enzimática que pueda detectarse mediante métodos ópticos o colorimétricos). En determinadas situaciones, el marcador también puede ser terapéutico. Son conocidos en la técnica y pueden utilizarse diferentes métodos para marcar polipéptidos y glicoproteínas. Los ejemplos de marcadores de polipéptidos incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: isótopos radiactivos o radionucleidos (por ejemplo, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^3H , ^{90}Y , ^{90}TC , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), marcadores fluorescentes (por ejemplo, FITC, rodamina, lántanido), marcadores enzimáticos (por ejemplo, peroxidasa de rábano, β -galactosidasa, luciferasa, fosfatasa alcalina), grupos quimioluminiscentes, biotinilados, epítopos polipeptídicos predeterminados que son reconocidos por un indicador secundario (por ejemplo, secuencias de cremallera de leucina, sitios de unión para anticuerpos secundarios, dominios de unión de metales, epítopos). En algunas realizaciones, los marcadores están unidos mediante brazos espaciadores de diferentes longitudes para reducir impedimentos estéricos potenciales.

En otra realización, los anticuerpos utilizados en métodos de la invención no son completamente humanos, sino "humanizados". En particular, los anticuerpos murinos o los anticuerpos de otras especies pueden humanizarse o primatizarse utilizando técnicas que son muy conocidas en la técnica. Véase por ejemplo, Winter y Harris *Immunol Today* 14:43-46 (1993) y Wright et al. *Crit. Reviews in Immunol.* 12:125-168 (1992). El anticuerpo puede obtenerse por ingeniería mediante técnicas de

ADN recombinante para sustituir los dominios CH1, CH2, CH3, los dominios bisagra y/o el dominio marco por la secuencia humana correspondiente (véase la Patente Internacional WO 92/02190 y las Patentes de EEUU 5.530.101, 5.585.089, 5.693.761, 5.693.792, 5.714.350, y 5.777.085). También se conoce en la técnica, la utilización de

5 ADNc de Ig para la construcción de genes de inmunoglobulina quiméricos (Liu et al. P.N.A.S. 84:3439 (1987) y J.Immunol.139:3521 (1987)). El ARm se aísla a partir de un hibridoma o de otra célula que produce el anticuerpo y se utiliza para producir ADNc. El ADNc de interés puede amplificarse mediante la reacción en cadena de la polimerasa utilizando cebadores específicos (Patentes de EEUU 4.683.195 y

10 4.683.202). De manera alternativa, se construye una biblioteca y se rastrea para aislar la secuencia de interés. La secuencia de ADN que codifica la región variable del anticuerpo se fusiona entonces con las secuencias de la región constante humana. Las secuencias de los genes de las regiones constantes humanas pueden encontrarse en Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest,

15 publicación N.I.H. no. 91-3242. Los genes de la región C humana están disponibles a partir de clones conocidos. La elección del isotipo estará guiada por las funciones deseadas del efector, tales como fijación del complemento, o actividad en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Los isotipos preferidos son IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Los isotipos particularmente preferidos para los anticuerpos de la

20 invención son IgG2 e IgG4. Pueden utilizarse cualquiera de las regiones constantes de la cadena ligera humana, kappa o lambda. El anticuerpo quimérico, humanizado puede expresarse entonces mediante métodos convencionales.

Como se ha indicado más arriba, la invención implica la utilización de fragmentos de anticuerpo (incluidos en esta memoria en la definición de "anticuerpo").

25 Los fragmentos de anticuerpo, tales como Fv, F(ab')₂ y Fab pueden prepararse mediante la rotura de la proteína intacta, por ejemplo mediante rotura con proteasas o química. De manera alternativa, se diseña un gen truncado. Por ejemplo, un gen quimérico que codifica una parte del fragmento F(ab')₂ podría incluir secuencias de ADN que codifican el dominio CH1 y la región bisagra de la cadena H, seguido de un

30 codón de parada de la traslación para rendir la molécula truncada.

En un método, las secuencias consenso que codifican las regiones J de la cadena ligera y pesada pueden utilizarse para diseñar oligonucleótidos para utilizarse como cebadores para introducir sitios de restricción útiles en la región J para la unión posterior de segmentos de la región V a segmentos de la región C humana. El ADNc

35 de la región C puede modificarse mediante mutagénesis dirigida para situar un sitio de

restricción en la posición analógica de la secuencia humana.

Los vectores de expresión que se utilizan para obtener los anticuerpos utilizados en la invención incluyen plásmidos, retrovirus, cósmidos, YAC, episomas derivados de EBV, y semejantes. Normalmente, un vector conveniente es el que codifica una secuencia de inmunoglobulina CH o CL completa desde un punto de vista funcional, con sitios de restricción apropiados contruidos de tal manera que cualquier secuencia VH o VL pueda insertarse y expresarse fácilmente. En dichos vectores, el corte y emplame se produce habitualmente entre el sitio de corte y emplame del donante de la región J insertada y el sitio de corte y empalme del aceptor que precede a la región C humana, y también en las regiones de corte y empalme que están en los exones de la CH humana. La poliadenilación y la terminación de la transcripción se producen en sitios cromosómicos nativos por debajo de las regiones codificadoras. El anticuerpo quimérico resultante puede unirse a cualquier promotor potente, que incluye LTR retrovíricos, por ejemplo, promotor temprano de SV40, (Okayama et al. Mol. Cell. Bio. 3:280 (1983)), LTR del virus del sarcoma de Rous (Gorman et al. P.N.A.S. 79:6777 (1982)), y LTR del virus de la leucemia murina de Moloney (Grosschedl et al. Cell 41:885 (1985)); promotores nativos de Ig, etc.

Los anticuerpos humanos o los anticuerpos de otras especies útiles en la práctica de la invención también pueden generarse mediante tecnologías de tipo exposición, que incluyen, sin limitación, exposición en fago, exposición en retrovirus, exposición en ribosomas, y otras técnicas que son muy conocidas en la técnica. Las moléculas resultantes pueden someterse a maduración adicional, como maduración de afinidad, ya que dichas técnicas son muy conocidas en la técnica. Wright y Harris, Immunol Today 14:43-46 (1993), Hanes y Pluchau PNAS USA 94:4937-4942 (1997) (exposición en ribosomas), Parmley y Smith Gene 73:305-318 (1988) (exposición en fago), Scott TIBS 17:241-245 (1992), Cwirla et al. PNAS USA 87:8378-8382 (1990), Russel et al. Nucl Acids Research 21:1081-1085 (1993), Hoganboom et al. Immunol. Reviews 130:43-68 (1992), Chiswell y McCafferty TIBTECH 10:80-84 (1992), y la Patente de EEUU 5.733.743. Si se utilizan tecnologías de exposición para producir anticuerpos que no son humanos, dichos anticuerpos pueden humanizarse como se ha descrito más arriba.

Mediante la utilización de estas técnicas, pueden generarse anticuerpos frente a células que expresan CTLA-4, CTLA-4, formas de CTLA-4, epítotos o péptidos de éstos, y bibliotecas de expresión de éstos (véase, por ejemplo, la Patente de EEUU 5.703.057) que posteriormente pueden rastrearse para buscar las actividades

descritas más arriba.

No es necesario que los anticuerpos que se generan para utilizarse en la invención tengan inicialmente un isotipo deseado particular. En lugar de esto, el anticuerpo generado puede tener cualquier isotipo y puede cambiarse el isotipo
5 posteriormente utilizando técnicas convencionales. Éstas incluyen técnicas de recombinación directa (véase, por ejemplo, la Patente de EEUU 4.816.397), y técnicas de fusión célula-célula (véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente de EEUU 08/730.639 (presentada al 11 de octubre, 1996).

La función efectora de los anticuerpos de la invención puede cambiarse por el
10 isotipo cambiando a IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE, o IgM para diferentes utilizaciones terapéuticas. Es más, puede evitarse la dependencia del complemento para matar las células mediante la utilización, por ejemplo, de biespecíficos, inmunotoxinas, o marcadores radiactivos.

Pueden generarse anticuerpos biespecíficos que comprenden (i) dos
15 anticuerpos: uno con una especificidad frente a CTLA-4 y el otro para una segunda molécula (ii) un único anticuerpo que tiene una cadena específica para CTLA-4 y una segunda cadena específica para una segunda molécula, o (iii) un anticuerpo de cadena única que tiene especificidad frente a CTLA-4 y frente a la otra molécula. Dichos anticuerpos biespecíficos pueden generarse utilizando técnicas muy
20 conocidas, por ejemplo, Fanger et al. Immunol Methods 4:72-81 (1994), Wright y Harris, supra, y Traunecker et al. Int. J. Cancer (Suppl.) 7:51-52 (1992).

Los anticuerpos para utilizarse en la invención también incluyen "kappacuerpos" (Ill et al. "Design and construction of a hybrid immunoglobulin domain with properties of both heavy and light chain variable regions" Protein Eng 10:949-57
25 (1997)), "minicuerpos" (Martin et al. "The affinity-selection of a minibody polypeptide inhibitor of human interleukin-6" EMBO J 13:5303-9 (1994)), "diacuerpos" (Holliger et al. "Diabodies: small bivalent and bispecific antibody fragments" PNAS USA 90:6444-6448 (1993)), y "janusinas" (Traunecker et al. "Bispecific single chain molecules (Janusins) target cytotoxic lymphocytes on HIV infected cells" EMBO J 10:3655-3659
30 (1991) y Traunecker et al. "Janusin: new molecular design for bispecific reagents" Int J Cancer Suppl 7:51-52 (1992)) también puede prepararse.

Los anticuerpos utilizados pueden modificarse para actuar como inmunotoxinas mediante técnicas convencionales. Véase, por ejemplo, Vitetta Immunol Today 14:252 (1993). Véase también la Patente de EEUU 5.194.594.
35 También pueden prepararse anticuerpos marcados radiactivamente utilizando técnicas

muy conocidas. Véase, por ejemplo, Junghans et al. en Cancer Chemotherapy and Biotherapy 655-686 (2a edición, Chafner y Longo, eds., Lippincott Raven (1996)). Véanse también las Patentes de EEUU 4.681.581, 4.735.210, 5.101.827, 5.102.990 (RE 35.500), 5.648.471, y 5.697.902.

5 **Composiciones Farmacéuticas y Administración**

Los anticuerpos utilizados en la invención pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas adecuadas para administrarse a un sujeto. Típicamente, la composición farmacéutica comprende el anticuerpo y un vehículo aceptable desde un punto de vista farmacéutico. Como se emplea en esta memoria,

10 "vehículo aceptable desde un punto de vista farmacéutico" incluye cualquier disolvente, medio de dispersión, recubrimiento, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y semejantes que son compatibles desde un punto de vista fisiológico. Los ejemplos de vehículos aceptables desde un punto de vista farmacéutico, incluyen uno o más de agua, disolución salina, disolución

15 salina tamponada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y semejantes, así como combinaciones de éstos. En muchos casos, será preferible incluir en la composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes, tales como manitol, sorbitol, o cloruro sódico. Las sustancias aceptables desde un punto de vista farmacéutico, tales como humectantes o cantidades menores de sustancias auxiliares, tales como

20 agentes humectantes o emulsionantes, conservantes o tampones, incrementan la duración a temperatura ambiente o la eficacia del anticuerpo o de la parte del anticuerpo.

Los anticuerpos pueden estar en diferentes formas. Éstas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquida, semi sólida y sólida, tales como disoluciones

25 líquidas (por ejemplo, disoluciones inyectables y para infusión), dispersiones o suspensiones, pastillas, comprimidos, polvos, liposomas y supositorios. La forma preferida depende del modo que se pretende de administración y de la aplicación terapéutica. Las composiciones típicas preferidas están en la forma de disoluciones inyectables o para infusión, tales como composiciones similares a las utilizadas en la

30 inmunización pasiva de seres humanos con otros anticuerpos. El modo preferido de administración es parenteral (por ejemplo, intravenoso, subcutáneo, intraperitoneal, intramuscular). En una realización preferida, el anticuerpo se administra mediante infusión o inyección intravenosa. En otra realización preferida, el anticuerpo se administra mediante inyección intramuscular o subcutánea.

35 Las composiciones terapéuticas típicamente deben ser estériles y estables

bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición puede formularse como una disolución, microemulsión, dispersión, liposoma, u otra estructura adecuada para una concentración de medicamento alta. Las disoluciones inyectables estériles pueden prepararse mediante la incorporación del anticuerpo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados más arriba, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del componente activo en un vehículo estéril que contiene un medio básico de dispersión y los demás ingredientes requeridos de los que se han enumerado más arriba. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos preferidos para la preparación secado por fuego en vacío y liofilización rinden un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una disolución de éste esterilizada previamente por filtración. La fluidez adecuada de una disolución puede mantenerse, por ejemplo, mediante la utilización de un recubrimiento como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante la utilización de tensioactivos. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede conseguirse mediante la inclusión en la composición de un agente que retrase la absorción, por ejemplo, sales monoestearato y gelatina.

Los anticuerpos pueden administrarse mediante diferentes métodos conocidos en la técnica, que incluyen, sin limitación, oral, parenteral, mucosal, por inhalación, tópico, bucal, nasal y rectal. En el caso de muchas aplicaciones terapéuticas, la vía/modo de administración preferido es subcutáneo, intramuscular, intravenoso o infusión. Puede utilizarse una inyección sin aguja, si se desea. Como apreciará un experto en la técnica, la vía y/o el modo de administración variará dependiendo de los resultados deseados.

En determinadas realizaciones, el anticuerpo puede prepararse con un vehículo que proteja al compuesto frente a una liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes, parches transdérmicos, y sistemas microencapsulados de administración. Pueden utilizarse polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como etileno/acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido poliláctico. Muchos métodos para la preparación de dichas formulaciones están patentados o son conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada. Por ejemplo, puede administrarse un bolo único, pueden administrarse dosis divididas en el tiempo o la dosis puede reducirse o incrementarse proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica.

- 5 Resulta especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en la forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de administración de dosificación unitaria como se emplea en esta memoria se refiere a unidades discretas desde un punto de vista físico adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos que se van a tratar; cada unidad
10 contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas de dosificación unitaria de la invención está dictada por y depende directamente de (a) las características del anticuerpo y el efecto terapéutico o profiláctico particular que se quiere conseguir, y (b) las limitaciones inherentes a la
15 técnica de la obtención de compuestos como un compuesto activo para el tratamiento de sensibilidad en individuos.

- Un intervalo ilustrativo no limitante para una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico de un anticuerpo administrado en combinación de acuerdo con la invención es al menos 1 mg/kg, al menos 5 mg/kg, al menos 10 mg/kg, más de 10
20 mg/kg, o al menos 15 mg/kg, por ejemplo 1-21 mg/kg, o por ejemplo 5-21 mg/kg, o por ejemplo 5-18 mg/kg, o por ejemplo 10-18 mg/kg, o por ejemplo 15 mg/kg. La realización de la invención con una dosis alta se refiere a una dosificación de más de 10 mg/kg. Debe indicarse que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la gravedad de la condición que se quiere mejorar, y pueden incluir dosis únicas o
25 múltiples. Adicionalmente, debe entenderse que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse en el tiempo de acuerdo con las necesidades del individuo y con el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación mostrados en esta memoria son sólo ilustrativos y que no pretenden limitar el alcance
30 o la práctica de la composición reivindicada.

En una realización, el anticuerpo se administra en una formulación intravenosa como una disolución acuosa estéril que contiene 5 ó 10 mg/ml de anticuerpo, con 20 mM acetato sódico, 0,2 mg/ml polisorbato 80, y 140 mM cloruro sódico a pH 5.5.

- En una realización, parte de la dosis se administra como un bolo intravenoso y
35 el resto mediante infusión de la formulación del anticuerpo. Por ejemplo, puede

administrase una inyección intravenosa de 0,01 mg/kg del anticuerpo como un bolo, y el resto de una dosis predeterminada de anticuerpo puede administrarse mediante una inyección intravenosa. Puede administrarse una dosis predeterminada del anticuerpo, por ejemplo, durante un periodo de una hora y media a dos horas a dos horas y media.

La invención también se refiere a un artículo de fabricación (por ejemplo, una forma de dosificación adaptada para administración i.v.) que comprende un anticuerpo anti-CTLA-4 humano en la cantidad eficaz para tratar cáncer (por ejemplo más de 10 mg/kg, al menos 15 mg/kg, ó 15 mg/kg, ó 20 mg/kg). En determinadas realizaciones, el artículo de fabricación comprende un recipiente que comprende un anticuerpo anti-CTLA-4 humano y una etiqueta y/o instrucciones para utilizarse para tratar cáncer.

Regímenes Terapéuticos Adicionales

Los regímenes terapéuticos descritos más arriba, pueden combinarse de manera adicional con agentes y/o regímenes para tratar cáncer adicionales, por ejemplo, quimioterapia adicional, vacunas frente al cáncer, inhibidores de la transducción de la señal, agentes útiles en el tratamiento de crecimiento celular anormal o cáncer, anticuerpos u otros ligandos que inhiben el crecimiento tumoral mediante la unión a IGF-1 R, y citoquinas.

Cuando se somete al mamífero a quimioterapia adicional, pueden utilizarse los agentes quimioterapéuticos descritos más arriba. De manera adicional, pueden utilizarse inhibidores de factores de crecimiento, agentes que modifican la respuesta biológica, terapia anti-hormonal, moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), inhibidores de la angiogénesis y anti-andrógenos. Por ejemplo, pueden utilizarse anti-hormonas, por ejemplo, anti-estrógenos tales como NolvadexTM (tamoxifen) o, anti-andrógenos tales como CasodexTM(4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida).

En determinadas realizaciones de la invención, los métodos descritos más arriba se combinan con una vacuna frente al cáncer. Las vacunas útiles pueden ser, sin limitación, las comprendidas por antígenos asociados con el cáncer (por ejemplo, BAGE, antígeno carcinoembrionario (CEA), EBV, GAGE, gp100 (que incluye gp100:209-217 y gp100:280-288, entre otros), HBV, HER-2/neu, HPV, HCV, MAGE, mammaglobina, MART-1/Melan-A, Mucina-1, NY-ESO-1, proteinasa-3, PSA, RAGE, TRP-1, TRP-2, Tyrosinasa (por ejemplo, Tyrosinasa:368-376), WT-1), vacunas basadas en ADN de GM-CSF y en células, vacunas de células dendríticas, vacunas de virus recombinantes (por ejemplo, virus de la vacuna), y vacunas de proteínas de

choque térmico (HSP). Las vacunas útiles también incluyen vacunas de tumores, como las formadas por células de melanoma, y pueden ser autólogas o alogénicas. Las vacunas pueden estar, por ejemplo, basadas en péptidos, ADN o células. Estos agentes pueden combinarse de manera tal que se puede administrar con el anticuerpo una combinación que comprende, entre otros, péptidos gp100, Tyrosinasa y MART-1.

Las vacunas pueden administrarse antes de, o posteriormente a, el trasplante de células madre, y cuando la quimioterapia forma parte del régimen, se puede administrar una vacuna antes de la quimioterapia. En determinadas realizaciones, el anticuerpo de la invención también puede administrarse antes de la quimioterapia. La vacuna también puede administrarse después del trasplante de células madre y en determinadas realizaciones a la vez que el anticuerpo.

Los tratamientos descritos más arriba también pueden utilizarse con inhibidores de la transducción de la señal, tales como agentes que pueden inhibir las respuestas de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), tales como anticuerpos EGFR, anticuerpos EGF, y moléculas que son inhibidores de EGFR; inhibidores de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), tales como receptores de VEGF y moléculas que pueden inhibir VEGF; e inhibidores del receptor erbB2, tales como moléculas orgánicas o anticuerpos que se unen al receptor erbB2, por ejemplo, Herceptin® (Genentech, Inc. de San Francisco Sur, California).

Los inhibidores de EGFR están descritos, por ejemplo, en la Patente Internacional WO 95/19970 (publicada el 27 de julio, 1995), en la Patente Internacional WO 98/14451 (publicada el 9 de abril, 1998), en la Patente Internacional WO 98/02434 (publicada el 22 de enero, 1998), y en la Patente de EEUU 5.747.498 (expedida el 5 de mayo, 1998), y dichas sustancias pueden utilizarse en la presente invención como se describe en esta memoria. Los agentes que inhiben EGFR, incluyen, pero no están limitados a, los anticuerpos monoclonales ERBITUX (ImClone Systems Incorporated de Nueva York, Nueva York), y ABX-EGF (Abgenix Inc. de Fremont, California), los compuestos ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. de Annandale, Nueva Jersey), y OLX-103 (Merck & Co. de Whitehouse Station, Nueva Jersey), VRCTC-310 (Ventech Research) y la toxina de fusión EGF (Seragen Inc. de Hopkinton, Massachusetts). Éstos y otros agentes que inhiben EGFR pueden utilizarse en la presente invención.

Los inhibidores de VEGF, por ejemplo, SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc. de San Francisco Sur, California), también pueden utilizarse en combinación con el anticuerpo. Los inhibidores de VEGF están descritos, por ejemplo, en la Patente

Internacional WO 99/24440 (publicada el 20 de mayo, 1999), en la Solicitud Internacional PCT PCT/IB99/00797 (presentada el 3 de mayo, 1999), en la Patente Internacional WO 95/21613 (publicada el 17 de agosto, 1995), en la Patente Internacional WO 99/61422 (publicada el 2 de diciembre, 1999), en la Patente de los Estados Unidos 5.834.504 (expedida el 10 de noviembre, 1998), en la Patente Internacional WO 98/50356 (publicada el 12 de noviembre, 1998), en la Patente de los Estados Unidos 5.883.113 (expedida el 16 de marzo, 1999), en la Patente de los Estados Unidos 5.886.020 (expedida el 23 de marzo, 1999), en la Patente de los Estados Unidos 5.792.783 (expedida el 11 de agosto, 1998), en la Patente Internacional 99/10349 (publicada el 4 de marzo, 1999), en la Patente Internacional WO 97/32856 (publicada el 12 de septiembre, 1997), en la Patente Internacional WO 97/22596 (publicada el 26 de junio, 1997), en la Patente Internacional WO 98/54093 (publicada el 3 de diciembre, 1998), en la Patente Internacional WO 98/02438 (publicada el 22 de enero, 1998), en la Patente Internacional WO 99/16755 (publicada el 8 de abril, 1999), y en la Patente Internacional WO 98/02437 (publicada el 22 de enero, 1998). Otros ejemplos de algunos inhibidores de VEGF específicos útiles en la presente invención son IM862 (Cytran Inc. de Kirkland, Washington); anticuerpo Imclone IMC-1C11, AVASTIN (Genentech, Inc., San Francisco, CA); y angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, CO) y Chiron (Emeryville, CA).

Los inhibidores del receptor erbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. de The Woodlands, Texas) y 2B-1 (Chiron), pueden combinarse adicionalmente con el anticuerpo, por ejemplo, los indicados en la Patente Internacional WO 98/02434 (publicada el 22 de enero, 1998), en la Patente Internacional WO 99/35146 (publicada el 15 de julio, 1999), en la Patente Internacional WO 99/35132 (publicada el 15 de julio, 1999), en la Patente Internacional WO 98/02437 (publicada el 22 de enero, 1998), en la Patente Internacional WO 97/13760 (publicada el 17 de abril, 1997), en la Patente Internacional WO 95/19970 (publicada el 27 de julio, 1995), en la Patente de los Estados Unidos 5.587,458 (expedida el 24 de diciembre, 1996), y en la Patente de los Estados Unidos 5.877.305 (expedida el 2 de marzo, 1999). Los inhibidores del receptor erbB2 útiles en la presente invención también están descritos en la Patente Europea EP1029853 (publicada el 23 de agosto, 2000) y en la Patente Internacional WO 00/44728, (publicada el 3 de agosto, 2000). Los compuestos y las sustancias que inhiben el receptor erbB2 descritos en las anteriormente mencionadas solicitudes PCT, patentes de EEUU, y solicitudes provisionales de EEUU, así como otros

compuestos y sustancias que inhiben el receptor erbB2, pueden utilizarse con el anticuerpo de acuerdo con la presente invención.

Los tratamientos de la invención también pueden utilizarse con otros agentes útiles para tratar el crecimiento celular anormal o el cáncer, que incluyen, pero que no están limitados a otros agentes capaces de incrementar respuestas inmunes antitumorales, tales como anticuerpos CTLA4 adicionales, diferentes, y otros agentes que también son capaces de bloquear CTLA4; y agentes antiproliferativos tales como inhibidores de la farnesil transferasa, e inhibidores de av/33, tales como el anticuerpo frente a av,83 Vitaxin, inhibidores de av,85, inhibidores de p53, y semejantes.

10 Cuando el anticuerpo de la invención se administra en combinación con otro agente inmunomodulador, el agente inmunomodulador puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en un activador de la célula dendrítica tales como ligando CD40 y anticuerpos anti-CD40 agonistas, así como amplificadores de la presentación del antígeno, amplificadores del tropismo de las células T, inhibidores de factores inmunosupresores relacionados con tumores, tales como TGF- β 3 (factor de crecimiento transformante beta), e IL-10.

Los regímenes de tratamiento presentes también pueden combinarse con anticuerpos o con otros ligandos que inhiben el crecimiento tumoral mediante su unión a IGF-1 R (receptor del factor de crecimiento semejante a la insulina I). Los anticuerpos anti-IGF-1 R específicos que pueden utilizarse en la presente invención incluyen los descritos en la solicitud PCT PCT/US01/51113, presentada 12/20/01 y publicada como W002/053598.

El anticuerpo de la invención también puede administrarse con citoquinas tales como IL-2, IFN- γ , GM-CSF, IL-12, IL-18, y FLT-3L.

25 Los regímenes de tratamiento descritos en esta memoria pueden combinarse con agentes anti-angiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9), e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), pueden utilizarse junto al anticuerpo en el método de la invención. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREXTM (celecoxib), valdecoxib, y rofecoxib. Los ejemplos de inhibidores de metaloproteinasa de matriz útiles están descritos en la Patente Internacional WO 96/33172 (publicada el 24 de octubre, 1996), en la Patente Internacional WO 96/27583 (publicada el 7 de marzo, 1996), en la Solicitud de Patente Europea 97304971.1 (presentada el 8 de julio, 1997), en la Solicitud de Patente Europea 99308617.2 (presentada el 29 de octubre, 1999), en la Patente Internacional WO 98/07697 (publicada el 26 de febrero,

1998), en la Patente Internacional WO 98/03516 (publicada el 29 de enero, 1998), en la Patente Internacional WO 98/34918 (publicada el 13 de agosto, 1998), en la Patente Internacional WO 98/34915 (publicada el 13 de agosto, 1998), en la Patente Internacional WO 98/33788 (publicada el 6 de agosto, 1998), en la Patente Internacional WO 98/30588 (publicada el 16 de julio, 1998), en la Publicación de Patente Europea 606046 (publicada el 13 de julio, 1994), en la Publicación de Patente Europea 931788 (publicada el 28 de julio, 1999), en la Patente Internacional WO 90/05719 (publicada el 31 de mayo, 1990), en la Patente Internacional WO 99/52910 (publicada el 21 de octubre, 1999), en la Patente Internacional WO 99/52889 (publicada el 21 de octubre, 1999), en la Patente Internacional WO 99/29667 (publicada el 17 de junio, 1999), en la Solicitud Internacional PCT PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio, 1998), en la Solicitud de Patente Europea 98302232.1 (presentada el 25 de marzo, 1999), en la Solicitud de Patente de Gran Bretaña número 9912961.1 (presentada el 3 de junio, 1999), en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos 60/148.484 (presentada el 12 de agosto, 1999), en la Patente de los Estados Unidos 5.863.949 (expedida el 26 de enero, 1999), en la Patente de los Estados Unidos 5.861.510 (expedida el 19 de enero, 1999), y en la Publicación de Patente Europea 780386 (publicada el 25 de junio, 1997). Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que no tienen o tienen poca actividad inhibitoria frente a MMP-1. Más preferidos son los que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 respecto a las otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13).

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, y los compuestos referidos en la lista siguiente:

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfoni]-(1-hidroxycarbamoil-ciclopentil)-amino]-propiónico;

hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

hidroxiamida del ácido (2R, 3R)1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-bencenosulfoni]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico;

hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidropiran-4-carboxílico;

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfoni]-(1-hidroxycarbamoil-ciclobutil)-amino]-propiónico;

hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-
piran-4-carboxílico;

hidroxiamida del ácido (R) 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-
tetrahidro-piran-3-carboxílico;

5 hidroxiamida del ácido (2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-
bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico;

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metil-etil)-
amino]-propiónico;

10 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoil-tetrahidro-
piran-4-il)-amino]-propiónico;

hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-
biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

hidroxiamida del ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-
oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; e

15 hidroxiamida del ácido (R) 3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-
tetrahidro-furan-3-carboxílico;

y sales y solvatos de dichos compuestos aceptables desde un punto de vista
farmacéutico.

20 La invención se describe adicionalmente en los ejemplos siguientes no
limitantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Se llevó a cabo un estudio utilizando un anticuerpo anti-CTLA-4 humano
denominado 11.2.1. Se administró una dosis única del anticuerpo por vía intravenosa
25 como un bolo (niveles de dosis 0,01 y 0,1 mg/kg) o durante un periodo de una hora
(niveles de dosis 1 a 10 mg/kg) o de dos horas y media (nivel de dosis 15 mg/kg)
como una disolución acuosa estéril que contiene 5 ó 10 mg/ml de anticuerpo, con 20
mM acetato sódico, 0,2 mg/ml polisorbato 80, y 140 mM cloruro sódico a pH 5.5. Se
observaron respuestas tumorales objetivas.

30 Se administraron las dosificaciones siguientes (en mg/kg): 0,01; 0,1; 1,0; 3,0;
6,0; 10,0; y 15,0. La mayoría de los pacientes sufría melanoma, enfermedad
metastática avanzada; dos pacientes tenían melanoma en el estadio III; cuatro
pacientes tenían carcinoma de células renales y un paciente tenía cáncer de colon.
Tres pacientes recibieron 0,01 mg/kg; tres pacientes recibieron 0,1 mg/kg; tres
35 pacientes recibieron 1 mg/kg; ocho pacientes recibieron 3 mg/kg; cinco pacientes

recibieron 6 mg/kg; 11 pacientes recibieron 10 mg/kg; y seis pacientes recibieron 15 mg/kg.

De manera sorprendente, el anticuerpo fue eficaz a 15 mg/kg. A esta dosis, se observaron tres respuestas tumorales objetivas (dos respuestas completas y una respuesta parcial).

Los resultados de los pacientes que parecían haber obtenido un beneficio clínico seguro se representan en la tabla siguiente, en la que se utilizan las abreviaturas siguientes: AWD: vivo con enfermedad; CR: respuesta completa; docet: docetaxel; LN: nódulo linfático; NE: no se puede determinar; NED: sin evidencia de enfermedad; PD: progresión de la enfermedad; post-Tx: post-terapia; PR: respuesta parcial; RFA: ablación con radiofrecuencia; SC: subcutáneo; SD: enfermedad estable; SX: cirugía; tem: temozolamida; that: talidomida; XRT: radioterapia.

Pt	Sitios de la enfermedad	Dosis (mg/kg)	Respuesta	Estado Actual	Post-Tx	OS (meses)
1	LN, pulmón	0,01	SD	NED	CTLA4, vacuna, SX (cerebro)	25+
2	Pulmón	1	SD	AWD (PD en el cerebro)	CTAL4, vacuna, tem+thal,XT R	23+
3	Hueso	1	PD	NED	CTLA4, SX (LN)	23+
4	LN, SC	3	SD	NED	vacuna, SX (LN, SC)	22+
5	Pulmón	3	CR	NED	CTLA4	21+
6	Hueso	10	SD	AWD (SD en curso)	Docet, tem+thal	17+
7	Pulmón, peritoneal, Omental,SC	10	SD	AWD (PR en curso)	Revimid	12+
8	LN	10	SD	AWD (SD en curso)	Revimid	7+
9	Hígado	15	PD	NED	SX (hígado), Adyuvante vacuna	12+
10	Pulmón	15	PR	AWD (PR en curso)	CTLA4	11+
11	Pulmón	15	CR	NED (ongoing CR)	Ninguno	10+
12	Pulmón	15	NE	NED	Ninguno	10+

13	Hígado	15	PD	NED	RFA, SX (intestino delgado)	10+
14	Pulmón	15	CR	NED (CR en curso)	Ninguno	10+

Ejemplo 2:

Se tratan pacientes que sufren tumores sólidos, tales como cáncer de mama que incluye cáncer de mama metastático, cáncer testicular, cáncer de ovario, cáncer de células pequeñas del pulmón,

neuroblastoma y sarcomas pediátricos con una combinación de quimioterapia, trasplante de células madre y anticuerpo anti-CTLA-4 11.2.1 humano.

Los pacientes recibieron infusiones intravenosas de 60 mg de ciclofosfamida por kilogramo de peso corporal en cada día 7 y día 6 antes del trasplante, seguido de una infusión intravenosa de 25 mg de fludarabina por metro cuadrado de área superficial corporal en cada uno de los cinco últimos días antes del trasplante.

Los trasplantes de células madre se preparan mediante la movilización de células madre a partir de la médula ósea tratando al donante con factor estimulante de las colonias de granulocito-macrófago (G-CSF). Después de la movilización, se recogen las células madre de la sangre periférica del donante utilizando Separador de Células Sanguíneas CS 3000 (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL) como se describe en Williams et al., Bone Marrow Transplantation 5: 129-33 (1990) y en Hillyer et al., Transfusion 33: 316-21 (1993). Los trasplantes de células madre se administran mediante infusión a través de un catéter venoso central de gran calibre.

De manera alternativa, la médula ósea se recoge a partir de las crestas ilíacas posteriores o anteriores del donante con el donante bajo anestesia general o espinal. Se aspiran aproximadamente 10 a 15 mL/kg de médula, se ponen en medio heparinizado, y se filtran a través de tamices de 0,3- y 0,2-mm para eliminar grasa y espículas óseas. Dependiendo de la situación clínica, la médula recogida se procesa adicionalmente mediante la eliminación de glóbulos rojos para evitar la hemólisis en trasplantes incompatibles con ABO o mediante la eliminación de las células T del donante para evitar la enfermedad injerto frente a anfitrión (GVHD).

Treinta días después del trasplante, se administraron a los pacientes 15 mg/kg de anticuerpo 11.2.1 mediante infusión durante un periodo de dos horas y

media. Los grupos de pacientes designados para recibir tratamiento con múltiples dosis de anticuerpo recibieron una dosis de 15 mg/kg adicional a los tres o seis meses después del trasplante.

5 El efecto del tratamiento se evaluó mediante la observación de puntos finales de la enfermedad tales como supervivencia prolongada, supervivencia sin enfermedad (tiempo de recurrencia), velocidad de la respuesta, duración de la respuesta y/o tiempo hasta la progresión.

Aunque la invención se ha descrito en referencia a realizaciones específicas, resulta aparente que pueden imaginarse otras realizaciones y variaciones de esta
10 invención por expertos en la técnica sin alejarse del espíritu y del alcance de la invención. Se pretende que las reivindicaciones adjuntas incluyan todas estas realizaciones y las variaciones equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar cáncer en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero más de 10 mg/kg de un anticuerpo anti-CTLA-4 humano.
- 5 2. El método de la reivindicación 1, que comprende administrar a dicho mamífero al menos 15 mg/kg de un anticuerpo anti-CTLA-4 humano.
3. El método de la reivindicación 1, que comprende administrar a dicho mamífero 15 mg/kg de un anticuerpo anti-CTLA-4 humano.
4. Un método para el tratamiento de cáncer en un mamífero, que
10 comprende administrar una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CTLA-4 humano a un mamífero que ha sido sometido a trasplante de células madre.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho mamífero es un ser humano.
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 4-5, en el que dicho
15 trasplante de células madre se selecciona del grupo que consiste en trasplante de médula ósea, trasplante de células madre de sangre periférica, trasplante alogénico de células madre, y trasplante autólogo de células madre.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 4-5, en el que dicho mamífero recibe quimioterapia de dosis alta antes del trasplante de células madre.
- 20 8. El método de la reivindicación 7, en el que un agente utilizado en dicha quimioterapia es al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en busulfán, ciclofosfamida, melfalán, tiotepa, carmustina, epirubicina, fludarabina, y etopósido.
9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 4-5, en el que dicho
25 mamífero recibe irradiación total del cuerpo antes del trasplante de células madre.
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama que incluye cáncer de mama metastático, cáncer de pulmón, que incluye cáncer de células pequeñas de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o
30 nuca, melanoma que incluye melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer testicular, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cervix, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, Enfermedad de Hodgkin, linfoma distinto al de Hodgkin, cáncer del
35 esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la

glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de la próstata, leucemias crónicas o agudas que incluyen leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores
5 sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, linfoma de células T cutáneo, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o de la uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasma del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis de tumores, tumor del eje espinal, glioma del tronco cerebral, adenoma de la pituitaria, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células
10 escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por las condiciones ambientales que incluyen los inducidos por asbestos, mieloma, neuroblastoma y sarcomas pediátricos.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que dicho anticuerpo anti-CTLA-4 humano es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste
15 en un anticuerpo que tiene la secuencia de aminoácidos del anticuerpo 4.1.1, del anticuerpo 4.13.1, del anticuerpo 4.14.3, del anticuerpo 6.1.1, y del anticuerpo 11.2.1.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que dicho anticuerpo anti-CTLA-4 humano tiene la secuencia de aminoácidos del anticuerpo
10D1.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que dicho anticuerpo anti-CTLA-4 humano tiene secuencias de aminoácidos de CDR de la
20 cadena pesada y ligera de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en anticuerpo 4.1.1, anticuerpo 4.13.1, anticuerpo 4.14.3, anticuerpo 6.1.1, y anticuerpo 11.2.1.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que dicho anticuerpo anti-CTLA-4 humano tiene secuencias de aminoácidos de regiones
25 variables de la cadena pesada y ligera de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en anticuerpo 4.1.1, anticuerpo 4.13.1, anticuerpo 4.14.3, anticuerpo 6.1.1, y anticuerpo 11.2.1.

15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que dicho anticuerpo anti-CTLA-4 humano compite de manera cruzada con un anticuerpo
30 seleccionado del grupo que consiste en anticuerpo 4.1.1, anticuerpo 4.13.1, anticuerpo 4.14.3, anticuerpo 6.1.1, y anticuerpo 11.2.1

RESUMEN

La invención se refiere al tratamiento de cáncer en un mamífero que ha sido sometido a trasplante de células madre mediante la administración al mamífero de una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CTLA-4 humano. El trasplante de células madre puede ser un trasplante alogénico o autólogo de células madre y puede estar precedido de un tratamiento preparatorio como quimioterapia. Los métodos de la invención pueden combinarse con tratamientos de cáncer adicionales. Además, la invención se refiere al tratamiento de cáncer utilizando al menos 10 mg/kg de un anticuerpo anti-CTLA-4 humano y, más preferiblemente, aproximadamente 15-20 mg/kg de anticuerpo.

FIG. 1A

4.1.1 ADNc de la cadena pesada de la IgG2

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGTTGCTCTTTTAAAGAG
GTGTCCAGTGTTCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCGTGGTCCAGC
CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGC
CATGGCATGCACATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC
AGTTATATGGTATGATGGGAAGAAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCC
GATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGAGGTCACCT
CGGTCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCT
CCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCC
CAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT
GACGGTGTCTGTGGAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCAG
CTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCC
TCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG
CAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTGCGAGTGCCAC
CGTGCCCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCAAAA
CCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCCGACCCCTGAGGTACGTCGCTGGTGGT
GGAGTGAAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACG
TTCCGTGTGGTCAAGCGTCTCACCCTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAA
GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA
CCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCC
CCATCCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
AGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG
AGAACAACACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
CTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT
CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC
TCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
(SEQ ID NO:1)

FIG. 1B**4.1.1 ADN genómico de la cadena pesada de la IgG2**

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGCGTTTTCCTCGTTGCTCTTTTAAGAG
GTGTCCAGTGTTCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCGGTGGTCCAGC
CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGC
CATGGCATGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC
AGTTATATGGTATGATGGAAGAAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCC
GATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTTTCTGCAATGAAC
AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCAGAGGAGGTCACTT
CGGTCCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACGCTCTCCTCAGCTA
GCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCC
GAGAGCACAGCGGCCCTGGGGCTGGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT
GACGGTGTGCTGGAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCAG
CTGTCTTACAGTCTTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCCTGCC
TCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCACGTAAGATCACAGCCCAAG
CAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGGTGAGAGGCCAGCTCAGGGGAGGGAGGG
TGTCTGCTGGAAGCCAGGCTCAGCCCTCCTGCTGGACGCACCCCGGCTGTGC
AGCCCCAGCCCCAGGGCAGCAAGGCAGGCCCCCATCTGTCTCCTCACCCGGAGGC
CTCTGCCCCGCCCACTCATGCTCAGGGAGAGGGGTCTTCTGGCTTTTTCACCA
GGCTCCAGGCAGGCACAGGCTGGGTGCCCTACCCCAGGCCCTTCACACACAG
GGGCAGGTGCTTGGCTCAGACCTGCCAAAGCCATATCCGGGAGGACCCTGCC
CCTGACCTAAGCCGACCCCAAAGGCCAAACTGTCCACTCCCTCAGCTCGGACA
CCTTCTCTCCTCCCAGATCCGAGTAACTCCCAATCTTCTCTCTGCAGAGCGCA
AATGTTGTGTGCGAGTGCCCAACCGTGCCCAGGTAAGCCAGCCCAGGCCTCGCCC
TCCAGCTCAAGGCGGGACAGGTGCCCTAGAGTAGCCTGCATCCAGGGACAGGC
CCCAGCTGGGTGCTGACACGTCCACCTCCATCTCTTCCTCAGCACCACTGTG
GCAGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCCTCATGAT
CTCCCCGACCCCTGAGGTACCGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC
CCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG
ACAAAGCCACGGGAGGAGCACTTCAACAGCACCTTCCGTGTGGTTCAGCGTCT
CACCGTTGTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT
CCAACAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAAACCAAGGT
GGGACCCGCGGGTATGAGGGCCACATGGACAGAGGCCGGCTCGGCCACCCCT
CTGCCCTGGGAGTGACCGCTGTGCCAACCCTCTGTCCCTACAGGGCAGCCCGA
GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCA
GGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGG
AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAGACCACACCTCCCATG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAAGG
CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC
ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
(SEQ ID NO: 2)

FIG. 1C

4.1.1 Proteína de la cadena pesada de la IgG2

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFS
HGMWVRQAPGKGLEWVAVIWDGRNKYYADSVKGRPTISRINSKNTLFLQMN
SLRAEDTAVYYCARGGHFGPFDYWGQOTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST
ESTALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVF
SSNFGTQTYTTCNVDRKPSNTKVDKTVERKCCVECPFCAPPVAGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST
FRVVSFLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIERTISKTKGQPREPQVYTLF
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSFT
LYSKLTVDKSRNQGNVFECSEVMREALHNYTQKSLSLSPGR

(SEQ ID NO:3)

FIG. 1D

4-1.1 ADNc de la cadena pesada de la IgG2 de N294Q

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTCTCCTCGTTGCTCTTTTAAGAG
GTGTCCAGTGTTCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGC
CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGC
CATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC
AGTTATATGGTATGATGGAAGAAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCC
GATTACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGAGGTCACTT
CGGTCCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCT
CCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCC
GAGAGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGT
GACCGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGACACACTTCCCAG
CTGTCTTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
TCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCCAG
CAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTGAGTGGCCAC
CGTGCCCGAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAA
CCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCCAAAGCAGC
TTCCGTGTGGTCAGCGTCTCTACCGTTGTGACACCAGGACTGGCTGAACGGCAA
GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAA
CCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCC
CCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCCTGGTCAA
AGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAAGCCGG
AGAACAACACAAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT
CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC
TCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

(SEQ ID NO:4)

FIG. 1E

4.1.1 Proteína de la cadena pesada de la IgG2 de N294Q

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSB
HGMHWVRQAPGQGLEWVAVIWDGRNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQM
SLRAEDTAVYYCARGGHFGPFDYNGQGTLVTVSSASTEGPSVTFPLAPCSRST
ESTAALGCLVKDYFPEFVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVF
SSNFQTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECFPCPAPPVAGPSVFLFPPK
PKDTLMIERTFEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVENAKTKPREQFQST
FRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVENKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLF
PSKREMTKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVENWENGGQPERNYKTTTPMLDSGSEF
LYSKLTVDKERNQOGNVFSCSVNHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO:5)

FIG. 1F

4.1.1 ADN de la cadena Kappa

ATGGAAACCCCGAGCCGAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCC
CAGATACCAACCGGAGAAATTGTGTTGACCCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTT
TGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTATTAGC
AGCAGCTTCTTAGCCTGGTACCAGCAGAGACCTGGCCAGGCTCCCAAGGCTCCT
CATCTATGGTGCTCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCAAGTGCCA
GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGAT
TTTGCAAGTGATTACTGTTCAGCAGTATGGTACCTCACCCCTGGACGTTCCGGCCA
AGGACCAAGGTGGAAATCAAACGAAGTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT
TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCTG
CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGGAAGGTGGATAACGC
CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA
GCACCTACACCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAA
CACAAAGTCTACGCTTCCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC
AAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG
(SEQ ID NO: 6)

FIG. 1G

4.1.1 Proteína de la cadena Kappa

MEETPAQLLFLLLLWLEDDTGGHIVLTQSPQTLSSLSPGERATLSCRASQGIS
 SSFLANYQQRPQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED
 FAVYYCQQYGTSPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASVVCL
 LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYER
 HKVYACEVTHQGLESPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:7)

FIG. 1H

4.8.1 ADN de la cadena pesada

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGTTGCTCTTTTAAGAG
 GTGTCCAGTGTTCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGC
 CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCIGTACAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAAC
 TATGGCATGCACTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC
 AGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAACACTATGGAGACTCCGTGAAGGGCC
 GATTACCATCTCCAGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAAC
 AGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGAGAGAGACT
 GGGGTCTTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGGAACCTGGTTCACCGTCTCCTCAG
 CCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAAGAGCACC
 TCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACC
 GGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGGGCGTGCACACCTTCC
 CAGCTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG
 CCTTCCAGCAACTTCGGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC
 CAGCAACACCAAGGTGGACAAAGACAGTTGAGCGCAAAATGTTGTGTGCGAGTGCC
 CACCGTGCCAGCACCACTGTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCA
 AAACCCAAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGT
 GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACG
 GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGC
 ACCTTCCGTGTGGTCAAGCTCTCACCCTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGG
 CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGA
 AAACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTG
 CCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAAGCTGACCTGCCCTGGT
 CAAAGGCTTCTACCCCAAGCAGATCAGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC
 CGGAGAACAATAACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
 TTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT
 CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGA
 GCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:8)

FIG. 11**4.8.1 Proteína de la cadena pesada**

MEFGLSHWFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCTASGFTFSN
 YGNENVRQAPQKGLNVAIVWYDGENHNYGDSVKGRFTISSDWSKNTLYLQMN
 SLRAEDTAVYYCARGERLGSYFDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST
 SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTTTPAVLQSSGLYSLSSVTV
 PSSNFGTQTYTCNVDKPKPNTKVDKTVERRKCCVECPFCFAPFVAGPSVFLFPF
 KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNIS
 TFRVVSFLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQFPREPQVYTL
 PPSNLEETPKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSF
 FLYSKLTVDKSRWQQGNVYFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
 (SEQ ID NO: 9)

FIG. 1J**4.8.1 ADN de la cadena Kappa**

ATGGAAACCCCAAGCCAGCTTCTCTTCTCCTGCTACTCTGGCTCC
 CAGATACCAACGGGAGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTT
 TGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTGCAGGACCACTGTTAGCAGCAGT
 TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
 TGGTGATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGT
 CTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGA
 GTCTATTACTGTCTAGCAGTATGGCATCTCACCTTCACTTTCCGGGGAGGGAC
 CAAGGTGGAGATCAAGCGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGC
 CATCTGATGAGCACTTGAATCTGGAACAGCTCTGTGTGTGTGCTGCTGAAT
 AACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCA
 ATCGGGTAACTGCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT
 ACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA
 GTCTACGCTTCCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAG
 CTTCAACAGGGAGAGTGTAG
 (SEQ ID NO:10)

FIG. 1K

4.8.1 Proteína de la cadena Kappa

MEETPAQLLYLLLLLWLFDTTGEIVLTQSPGTLRLSPGERATLSCRTSVSSS
YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIFDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA
VYYCQQYGISPTTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLIN
NFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTYLSSTLTLSKADYEKKK
VYACEVTEQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:11)

FIG. 1L

6.1.1 ADN de la cadena pesada

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGTTGCTCTTTTAAGAG
GTGTCCAGTGTTCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCCAGC
CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTACAGCGTCTGGATTACCTTCAOTAGT
TATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC
AGTTATATGGTATGATGGAAGCAATAAACACTATGCAGACTCCGCCAAGGGCC
GATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAAC
AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGCCGGACTGCT
GGTTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCT
CCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCC
GAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT
GACGGTGTCTGTGGAAGTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAG
CTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCCAG
CAACACCAAGGTGGACAAGACAATTGAGCGCAAAATGTTGTGTCTGAGTGCCAC
CGTGCCCAAGCACCCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAA
CCCAAGGACACCTTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCGGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACG
TTCCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAA
GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA
CCATCTCCAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTTGCCC
CCATCCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAA
AGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG
AGAACAATAACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTT
CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC
TCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
(SEQ ID NO: 12)

FIG. 1M

6.1.1 Proteína de la cadena pesada

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVEPGRSLRLSCTASGFTFSS
YGMHWVRQAPGKGLEWVAVITWYDGENKHYSADSAKGRFTIHRDNSKNTLYLQM
SLRAEDTAVYYCARAGLIGYFDYWGQGLVTVSSASTKQPSVFFLAPCSRST
ESTALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVF
SSNFGTQTYTCNVDEKPSNTKVDKIVERKCCVECPFCPAPFVAGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST
FRVVSFLTVVHQDWLGGKEYKCKVENKGLRPAIDEKTSKTRGQPREPQVYTLF
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRNQQGVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO:13)

FIG. 1-N

6. 1. 1 ADN de la cadena Kappa

ATGGAAACCCACGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCC
CAGATACCAACGGAGAAATTGTGTTGACGCGAGTCTCCAGGCACCCTGTCTT
TGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGTAGGGCCAGTCAAAGTGTTAGC
AGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCCCTCAT
CTATGGTGATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTG
GGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTT
GCAGTGATTAATGTCAGCAGTATGGTATCTCACCATTCACTTTCGGCCCTGG
GACCAAAGTGGATATCAAACGAACGTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCC
CGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCCTCTGTTGTGTGCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCT
CCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA
CCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:14)

173
197

FIG. 10

6.1.1 Proteína de la cadena Kappa

MEFPAQLLFLLLLWLFDFTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVS
SYLAWYQQKPKQAPRFLIYGVSRRATGIFDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF
AVYYCQQYGISPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYFREAKVQWKVDNALQSGMSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEK
KYYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 15)

FIG. 1P

11.2.1 ADN de la cadena pesada de la IgG2

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGTTGCTCTTTTAAGAG
GTGTCCAAGTGTCAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGGTGCCAGC
CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGC
TATGGCATGCAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC
AGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCC
GATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAAC
AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCCGAGGGG
AGCTACCCCTTTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCCTGGGGCCAAGGGACCA
CGGTACCCGCTCTCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCG
CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGGCCCTGGGCTGCCCTGGTCAA
GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGGGGCTCTGACCA
GGGGCGTGACACCTTCCCAGCTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTC
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGGCACCCAGACCTACACCTG
CAACGTAGATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCA
AATGTTGTGTGAGTGCCCAACCGTGCCCAAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCA
GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCC
TGAGGTACGTCGCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCCGAGGTCCAGT
TCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGG
GAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTTGTGCTCAGCGTCTCTACCGTTGTGCA
CCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGTCTCCAACAAGGCC
TCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAA
CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCTGTCAAAGGCTTCTACCCCAAGCGACATCGCCGTGGAGT
GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTG
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG
GTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACA
ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
(SEQ ID NO: 46)

FIG. 1Q

11 . 2 . 1 Proteína de la cadena pesada de la IgG2

QVQLVSEGGGVVQPGRLRLSCAASGFTTSSYGMHWVROAPGKGLEWVAVIWY
DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSTLTLYLQNNSLRAEDTAVYYCARDPRGATLY
YYYYGMDVWGQQTITVTVSSASTKGPVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSEGLYHLSVTVTPSSNFGTQTYTCMVDE
KPSNTKVDKTVKRCCKVECPFCPAPFVAGPFLFPFKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVMAKTKPREQFNSTFRVVSFLTVVHQDL
NGKEYKCKVSNRGLPAPIENTIEKTKGPREFQVYTLPPSRREMTKNQVSLTC
LVKGFYPEDIAVENESNGQPEMNYKTPPMLDSGSPFLYSILTVDKSRWQQG
NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:17)

FIG. 1R

11.2.1 ADN de la cadena Kappa de la IgG2

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTACTCT
GGCTCCGAGGTGCCAGATGTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
CTGCTGTCATCTGTAGGAGACAGAGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAG
CATTACAGCTATTTAGATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAAC
TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGT
GGCAFTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGA
AGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGTATTACAGTACTCCATTCACCTTCG
GCCCTGGGACCAAAGTGGAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCGCCCATCTGATGAGCAAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTG
CCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATA
ACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAG
GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA
GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCG
TCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAACTGA (SEQ ID NO:18)

FIG. 1S

11.2.1 Proteína de la cadena Kappa de la IgG2

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSINSYLDWYQKPKAPKLLIYAASE
LQSGVPSPRPSGSGSDTFTLTISLQPEDFATYYCQYYSTPFTPGPGTKVEI
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC (SEQ ID NO: 19)

FIG. 1T

4.13.1 ADN de la cadena pesada:

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGTCATGGCATCCACT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTAT
GATGGAAGAAATAAAGACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTC
CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATTTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG
AGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGTGGCCCCACTGGGGCCACTTGAC
TACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCC
ATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGG
CCCTGGGCTGCCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGTGACGGTGTCTGG
AACTCAGGCGCTCTGACCAGCGCGTGACACCTTCCAGCTGTCTACAGTC
CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCG
GCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG
GACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTGAGTGCCCAACCGTGCCAGCAC
ACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCC
TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGACGTGAGCCAC
GAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACCGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCGGTGTGGTCA
GCGTCTCACCCTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGGCTTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAAC
CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG
AGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCTGCTCAAAGGCTTCTACCCC
AGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATACTACAA
GACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGC
TCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG
ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC
GGGTAAATGA (SEQ ID NO: 88)

FIG. 1U

4.13.1 Proteína de la cadena pesada

QVQLVDSGGGVVQGRSLRLSCAASGFTFSSHGIIHWVRQAPGKLEWVAVIWI
DGRNKDYADSVKGRFTISRDNISKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVAPLGPLD
YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDEKPESTKV
DKTVERKCCVCEPFCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH
EDPEVQFNWYVDGVEVHNAATKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQQDLNKGKEYKC
KVENKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCHV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 89)

FIG. 1V

4.13.1 ADN de la cadena Kappa:

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG
AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTACACAGCTACTTAGCCTGGT
ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGATCCAGC
AGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT
CACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAGGATTTTGCAGTGTATTACTGTC
AACAGTATGGTAGGTACCATTTCACTTTCCGCCCTGGGACCAAAGTAGATATC
AAGCGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCCTCATCTGATGAGCA
GTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC
CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAG
CACCTTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCG
AAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGA
GAGTGTTAG (SEQ ID NO: 90)

FIG. 1W

4.13.1 Proteína de la cadena Kappa:

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS
RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQOYGRSPFTFGPGTKVDI
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSFTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC (SEQ ID NO: 91)

102
197

[illegible]

Flaura 2B

178
202

CDR	DP50	3.1.1	4.1.1	4.2.1	4.10.2	4.13.1	4.14.3	6.1.1	11.2.1	11.4.1	11.7.1	12.3.1.1	12.9.1.1
D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
N	N	N	N	N	N	N	K	N	N	N	N	S	N
T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
		Q	Q	Q	V	V	V	A	D	Q	Q	D	D
		A	Q	B	A	A	A	Q	P	A	T	S	Q
		R	N	R	P	P	P	L	R	V	M	Y	Q
		I	P	L	L	L	L	L	Q	V	I	Y	T
CEN3		I	Q	Q	Q	Q	Q	Q	A	V	V	D	Q
		T	P	P	P	P	P	P	T	P	V	P	W
		F	P	Y	L	L	L	L	L	A	Q	W	Y
		C	D	P	D	D	D	D	V	A	T	S	Q
		M	V	D	V	V	V	V	Y	M	L	Q	Q
		D	W	W	W	W	W	W	Y	D	D	R	F
		V	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Y	V	V	Q	D
		W	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	W	W	Q	W
		Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	M	Q
		Q	T	Q	T	T	T	T	T	Q	Q	D	Q
		Q	L	T	L	L	L	L	L	Q	Q	V	Q
		T	V	L	V	V	V	V	V	T	T	W	Q
		T	T	T	T	T	T	T	W	T	L	Q	T
		V	V	T	V	V	V	V	Q	V	V	Q	L
		T	S	V	S	S	S	S	Q	T	T	Q	V
		V	S	S	S	S	S	S	Q	V	V	T	T
		S	A	S	A	A	A	A	T	S	S	T	V
		S	S	A	A	A	A	A	T	S	S	V	S
		A	T	S	T	T	T	T	V	A	A	T	S
		S	K	T	K	K	K	K	T	S	S	V	A
		T	Q	K	Q	Q	Q	Q	V	T	T	S	S
		K	P	Q	P	P	P	P	S	K	K	S	T
		Q	S	P	S	S	S	S	S	Q	Q	A	K
		P	V	S	V	V	V	V	A	P	P	S	Q
		S	P	F	F	F	F	F	S	S	S	T	F
		V	P	F	P	P	P	P	T	V	V	K	S
		P	L	P	L	L	L	L	R	P	P	Q	V
		P	A	L	A	A	A	A	Q	P	P	P	P
		L	P	A	P	P	P	P	P	L	L	S	P
		A	C	P	C	C	C	C	S	A	A	V	L
		P	S	C	S	S	S	S	V	P	P	P	A
		C	R	S	R	R	R	R	P	C	C	P	P
		S	S	S	S	S	S	S	P	S	S	L	C
		R	T	S	T	T	T	T	L	R	R	A	S
		S	S	T	S	S	S	S	A	S	S	P	R
		T	S	S	S	S	S	S	P	T	T	C	S
		S	S	S	S	S	S	S	C	S	S	S	T
		S	T	S	T	T	T	T	S	S	S	R	S

194
203

CDR	DP50	3.1.1	4.1.1	4.8.1	4.10.1	4.13.1	4.14.1	6.1.1	11.2.1	11.6.1	11.7.1	12.5.1	12.9.1
		S	A	T	A	A	A	A	R	S	S	E	E
		T	A	A	A	A	A	A	S	T	T	T	S
		A	A	A	A	A	A	A	T	A	A	S	T
		L	L	L	L	L	L	L	S	A	A	S	A
		G	G	G	G	G	G	G	S	A	A	S	A
		C	C	C	C	C	C	C	S	A	A	S	A
		L	L	L	L	L	L	L	S	A	A	S	A
		V	V	V	V	V	V	V	S	A	A	S	A
		K	K	K	K	K	K	K	S	A	A	S	A
		D	D	D	D	D	D	D	S	A	A	S	A
		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	S	A	A	S	A
		F	F	F	F	F	F	F	S	A	A	S	A
		P	P	P	P	P	P	P	S	A	A	S	A
		E	E	E	E	E	E	E	S	A	A	S	A
		P	P	P	P	P	P	P	S	A	A	S	A
		V	V	V	V	V	V	V	S	A	A	S	A
		T	T	T	T	T	T	T	S	A	A	S	A
		V	V	V	V	V	V	V	S	A	A	S	A
		S	S	S	S	S	S	S	S	A	A	S	A
		W	W	W	W	W	W	W	S	A	A	S	A
		N	N	N	N	N	N	N	S	A	A	S	A
		S	S	S	S	S	S	S	S	A	A	S	A
		G	G	G	G	G	G	G	S	A	A	S	A
		A	A	A	A	A	A	A	S	A	A	S	A
		L	L	L	L	L	L	L	S	A	A	S	A
		T	T	T	T	T	T	T	S	A	A	S	A
		S	S	S	S	S	S	S	S	A	A	S	A
		Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	S	A	A	S	A
		V	V	V	V	V	V	V	S	A	A	S	A
		H	H	H	H	H	H	H	S	A	A	S	A
		T	T	T	T	T	T	T	S	A	A	S	A
		F	F	F	F	F	F	F	S	A	A	S	A
		P	P	P	P	P	P	P	S	A	A	S	A
		A	A	A	A	A	A	A	S	A	A	S	A
		V	V	V	V	V	V	V	S	A	A	S	A
		L	L	L	L	L	L	L	S	A	A	S	A
		Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	S	A	A	S	A

FIG. 3

producto del gen de DP-85 ó 4-31
VSGGSISSGGTYNSMIRQHPGEGLENIQKLYYSGGTYNPSLKSRVTISVDTSKNQPSLKLSVTAADTAVYYCAR
CDR1 CDR2
(SEQ ID NO: 20)

2.1.3 Proteína de la cadena pesada
SGPGLVKPSQILSLACTIVEGGSISSGGTYNSMIRQHPGEGLENIQKLYYSGGTYNPSLKSRVTISVDTSKNQPSLKLSVTAADTAVYYCAR
CDR1 CDR2
DSGDYXGIDVWGQGTITVBSASTAGFVFFLAPCSRSTSESTANLGLVKDTFPEFVTVENMSGALTSGVHTFPAVLQ
CDR3
(SEQ ID NO: 21)

204

FIG. 4A

Producto del gen de A27
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAEQSVSSSYLAWYQOKPGQAPRLITYGASSRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVITYCOOYGSEF
CDR1 CDR2 CDR3
(SEQ ID NO: 22)

4.1.1 Proteina de la cadena Kama
QSPOTLSLSPGERATLSCRAEQSVSSSYLAWYQOKPGQAPRLITYGASSRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVITYCOOYGSEF
CDR1 CDR2 CDR3
FGGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
(SEQ ID NO: 23)

4.8.1 Proteina de la cadena Kappa
QSPOTLSLSPGERATLSCRAEQSVSSSYLAWYQOKPGQAPRLITYGASSRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVITYCOOYGSEF
CDR1 CDR2 CDR3
FGGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
(SEQ ID NO: 24)

4.14.3 Proteina de la cadena Kappa
QTLSPGERATLSCRAEQSVSSSYLAWYQOKPGQAPRLITYGASSRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVITYCOOYGSEF
CDR1 CDR2 CDR3
FGGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
(SEQ ID NO: 25)

25

FIG. 4B

6.1.1.1 Proteína de la cadena Kappa
QSPGTLGLSPGERATLSCRASQSVSSYLANTYQKFGQAPRLITYGVSSRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVITYCOOYGLSPFT
CDR1 CDR2 CDR3
FGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
(SEQ ID NO: 26)

4.10.2 Proteína de la cadena Kappa
SPGTLGLSPGERATLSCRASQSVSSYLANTYQKFGQAPRLITYGVSSRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVITYCOOYGLSPFT
CDR1 CDR2 CDR3
FGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
(SEQ ID NO: 27)

4.13.1 Proteína de la cadena Kappa
QSPGTLGLSPGERATLSCRASQSVSSYLANTYQKFGQAPRLITYGVSSRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVITYCOOYGLSPFT
CDR1 CDR2 CDR3
FGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQKGG
(SEQ ID NO: 28)

FIG. 5

Producto del gen de 012
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQISIKYLNMTQQKPKAPKLLTYAASSLQGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCOOSYSTET
CDR1 CDR2 CDR3
SEQ ID NO: 29

3.1.1 Proteína de la cadena Kappa
QSPSSLSASVGDRVTITCRASQISIKYLNMTQQKPKAPKLLTYAASSLQGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCOOSYSTET
CDR1 CDR2 CDR3
FGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQKISGTASVVCLLNNFYPREAKVQMKVDNALQSG (SEQ ID NO: 30)

11.2.1 Proteína de la cadena Kappa
PSSLSASVGDRVTITCRASQISIKYLNMTQQKPKAPKLLTYAASSLQGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCOOSYSTET
CDR1 CDR2 CDR3
FGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQKISGTASVVCLLNNFYPREAKV (SEQ ID NO: 31)

11.6.1 Proteína de la cadena Kama
TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQISIKYLNMTQQKPKAPKLLTYAASSLQGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCOOSYSTET
CDR1 CDR2 CDR3
FGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQKISGTASVVCLLNNFYPREAKV (SEQ ID NO: 32)

11.7.1 Proteína de la cadena Kappa
TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQISIKYLNMTQQKPKAPKLLTYAASSLQGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCOOSYSTET
CDR1 CDR 2 CDR3
FGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQKISGTASVVCLLNNFYPREAKVQMKVDNALQSG (SEQ ID NO: 33)

FIG. 6

Producto del gen de A10/A26
EIVLTQSEDFQSVTPKEKVTITCRASSQSIGSSLENTYQKFDQSPKLLIKYASQSPGVPRFSGSGGTDFLTINLEADAATYYCHQSSSELEQ
CDR1 CDR2 CDR3
(SEQ ID NO: 34)

2.1.3 Proteína de la cadena Kappa

SPDFQSVTPKEKVTITCRASSQSIGSSLENTYQKFDQSPKLLIKYASQSPGVPRFSGSGGTDFLTINLEADAATYYCHQSSSELEQ
CDR1 CDR2 CDR3
FGGQTKVETIKRTVAAPSVFIFPPESQELKSGTASVVCLLGRFYPRAKVNKVDNALQSGMSQK
(SEQ ID NO: 35)

208

FIG. 7

Producto del gen de A17
DVVNTQSPFLSLFVTILGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLIMFQQRFGQSPERLIYKVSNDGQVDFRFGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCHQGSNMP
CDR1 CDR2 CDR3
(SEQ ID NO: 36)

12.3.1 Proteína de la cadena Kappa
PLSLFVTILGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLIMFQQRFGQSPERLIYKVSNDGQVDFRFGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCHQGSNMP
CDR1 CDR2 CDR3
FGQOTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
(SEQ ID NO: 37)

209

FIG. 8

Producto del gen del A3/A19
DIVHTQSPFLSLPVTTPGEPASISCRSSQSLHSNGYNYLDNYLQKPGSPQLLYLGSRASGVPRFSGSGSGTDFTLKSRVKAEDVGVYTCIDALQTE
CDR1 CDR2 CDR3
(SEQ ID NO: 38)

12.9.1 Proteina de la cadena Kappa
PGEPAISCRSSQSLHSNGYNYLDNYLQKPGSPQLLYLGSRASGVPRFSGSGSGTDFTLKSRVKAEDVGVYTCIDALQTE
CDR1 CDR2 CDR3
FGGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSEDLKSGTASVVCLINFFYR
(SEQ ID NO: 39)

267

Figura 9 A-(1)

4.1.1 ADN de la cadena pesada

ATGGAGTTTG	GGCTGAGCTG	GGTTTTCCCTC	GTTCCTCTTT	TAAGAGGTGT	50
CCAATGTCAG	GTGCAGCTGG	TGGAGTCTGG	GGGAGGCGTG	GTCCAGCCTG	100
GGAGGTCCCT	GAGACTCTCC	TGTGTAGCGT	CTGGATTAC	CTTCAGTAGC	150
CATGGCATGC	ACTGGGTCCG	CCAGGCTCCA	GGCAAGGGGC	TGGAGTGGGT	200
GGCAGTTATA	TGGTATGATG	GAAGAAATAA	ATACTATGCA	GACTCCGTGA	250
AGGGCCGATT	CACCATCTCC	AGAGACAATT	CCAAGAACAC	GCTGTTTCTG	300
CAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACACG	GCTGTGTATT	ACTGTGCGAG	350
AGGAGGTAC	TTCGGTCCCT	TTGACTACTG	GGGCCAGGGA	ACCCTGGTCA	400
CCGTCTCCTC	AGCCTCCACC	AAGGGCCCAT	CGGTCTTCCC	CCTGGCCGCC	450
TGCTCCAGGA	GCACCTCCGA	GAGCACAGCG	GCCCTGGGCT	GCCTGGTCAA	500
GGACTACTTC	CCCGAACCGG	TGACGGTGTC	GTGGAATCA	GGCGCTCTGA	550
CCAGCGCGGT	GCACACCTTC	CCAGCTGTCC	TACAGTCCCT	AGGACTCTAC	600
TCCCTCAGCA	GGGTGGTGAC	CGTGCCCTCC	AGCAACTTCG	GCACCCAGAC	650
CTACACCTGC	AACGTAGATC	ACAAGCCCAG	CAACACCAAG	GTGGACAAGA	700
CAGTTGAGCG	CAATGTTGT	GTGAGTGCC	CACCGTCCCC	AGCACCACCT	750
GTGGCAGGAC	CGTCAGTCTT	CCTCTTCCCC	CCAAAACCCA	AGGACACCTT	800
CATGATCTCC	CGGACCCCTG	AGGTACAGTG	CGTGGTGGTG	GACGTGAGCC	850
ACGAAGACCC	CGAGGTCCAG	TTCAACTGGT	ACGTGGACCG	CGTGGAGGTG	900
CATAATGCCA	AGACAAAGCC	ACGGGAGGAG	CAGTTCAACA	GCACGTTCCG	950
TGTGGTCAGC	GTCTTCACCG	TTGTGCACCA	GGACTGGCTG	AACGGCAAGG	1000
AGTACAAGTG	CAGGTCTCC	AACAAAGGCC	TCCCAGCCCC	CATCGAGAAA	1050
ACCATCTCCA	AAACCAAGG	GCAGCCCCGA	GAACCACAGG	TGTACACCCT	1100
GCCCCCATCC	CGGGAGGAGA	TGACCAAGAA	CCAGGTCAAG	CTGACCTGCC	1150
TGGTCAAAGG	CTTCTACCCC	AGCGACATCG	CCGTGGAGTG	GGAGAGCAAT	1200
GGGCAGCCGG	AGAACAATA	CAAGACCACA	CCTCCCATGC	TGGACTCCGA	1250
CGGCTCCTTC	TTCTCTTACA	GCAAGCTCAC	CGTGGACAAG	AGCAGGTGGC	1300
AGCAGGGGAA	CGTCTTCTCA	TGCTCCGTGA	TGCATGAGGC	TCTGCACAAC	1350
CACTACACGC	AGAAGAGCCT	CTCCCTGTCT	CCGGGTAAAT	GA	1392

(SEQ ID NO:40)

4.1.1 Proteina de la cadena pesada

MEFGLNVFL	VALLRGVQCQ	VQLVESGGGV	VQPGRLRLS	CVASGFTFSS	50
HGMHWVRQAP	GKGLEWVAVI	WYDGRNXYIA	DSVKGRFTIS	RDMSKRTLFL	100
QMNSLRADT	AVYYCARGGE	FGPFDYNGQG	TLVTVSSAST	KGPSVFPLAP	150
CSRSTSESTA	ALGCLVKDYP	PEFVTVSWNS	GALTSGVETF	PAVLQSSGLY	200
SLSSVVTVP	SNFGTQTYTC	NVDHKPSMTK	VDKTVHRKCC	VRCPPCPAPP	250
VAGPSVFLFP	PKPKDTLMIS	RTPEVTCVVV	DVSHEDPEVQ	YNWYVDGVEV	300
HNAKTKPREH	QFNSTFRVVS	VLTVVHQDWL	NGKEYKCKVS	NRGLPAPIEK	350
TISKTKGQPR	EPQVYTLPPS	REEMTKNQVS	LTCLVKGFYP	SDIAVENWESN	400
GQPENNYKTT	PFMLDSDGSP	FLYSKLTVDK	SRNQGGNVFS	CSVMHEALHN	450
HYTQKSLSL	PGK				463

(SEQ ID NO:41)

Figura 9 A-(2)

4.1.1 ADN de la cadena Kappa

ATGGAAACCC	CAGCCGAGCT	TCTCTTCCTC	CTGCTACTCT	GGCTCCCAGA	50
TACCACCGGA	GAAATTGTGT	TGACGCAGTC	TCCAGGCACC	CTGTCTTTGT	100
CTCCAGGGGA	AAGAGCCACC	CTCTCCTGCA	GGGCCAGTCA	GAGTATTAGC	150
AGCAGCTTCT	TAGCCTGGTA	CCAGCAGAGA	CCTGGCCAGG	CTCCCAGGCT	200
CCTCATCTAT	GGTGCATCCA	GCAGGGCCAC	TGGCATCCCA	GACAGGTTCA	250
GTGGCAGTGG	GTCTGGGACA	GACTTCACTC	TCACCATCAG	CAGACTGGAG	300
CCTGAAGATT	TTGCAGTGTA	TTACTGTGTCAG	CAGTATGGTA	CCTCACCCTG	350
GACGTTCCGC	CAAGGGACCA	AGGTGGAAAT	CAAACGAACT	GTGGCTGCAC	400
CATCTGTCTT	CATCTTCCCG	CCATCTGATG	AGCAGTTGAA	ATCTGGAACT	450
GCCTCTGTTG	TGTGCCTGCT	GAATAACTTC	TATCCCAGAG	AGGCCAAAGT	500
ACAGTGGAAG	GTGGATAACG	CCCTCCAATC	GGGTAACTCC	CAGGAGAGTG	550
TCACAGAGCA	GGACAGCAAG	GACAGCACCT	ACAGCCTCAG	CAGCACCTTG	600
ACGCTGAGCA	AAGCAGACTA	CGAGAAACAC	AAAGTCTACG	CCTGCGAAGT	650
CACCCATCAG	GGCCTGAGCT	CGCCCGTCAC	AAAGAGCTTC	AACAGGGGAG	700
AGTGTTAG					708

(SEQ ID NO:42)

4.1.1 Proteína de la cadena Kappa

MMTPAQLLFL	LLLNLFDTTG	HIVLTQSPGT	LSLSPGERAT	LSCHASQSIIS	50
SSFLAWYQQR	PGQAPRLLIY	GASSRATGIP	DRFSGSGSGT	DFTLTISRLE	100
PEDFAVYYCQ	QYGTSPWTFG	QGTKVEIKRT	VAAPSVFIYP	PSDEQLKSGT	150
ASVVCLLNNF	YPREAKVQWK	VDNALQSGNS	QESVTEQDSK	DSTYLSSTL	200
TLISKADYEKH	KVYACEVTHQ	GLSSPVTKSF	NRGEC		235

(SEQ ID NO:43)

Figura 9B-(1)

4.8.1 ADN de la cadena pesada

ATGGAGTTTG	GGCTGAGCTG	GGTTTTCCCTC	GTTCCTCTTT	TAAGAGGTGT	50
CCAGTGTCAQ	GTGCAGCTGG	TGGAGTCCTGG	GGGAGGCGTG	GTCCAGCCTG	100
GGAGGTCCCT	GAGACTCTCC	TGTACAGCGT	CTGGATTAC	CTTCAGTAAC	150
TATGGCATGC	ACTGGGTCCG	CCAGGCTCCA	GGCAAGGGGC	TGGAGTGGGT	200
GGCAGTTATA	TGGTATGATG	GAAGTAATAA	ACACTATGGA	GACTCCGTGA	250
AGGGCCGATT	CACCATCTCC	AGTGACAATT	CCAAGAACAC	GCTGTATCTG	300
CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACACG	GCTGTGTATT	ACTGTGCGAG	350
AGGAGAGAGA	CTGGGGTCCT	ACTTTGACTA	CTGGGGCCAG	GGAACCCCTGG	400
TCACCGTCTC	CTCAGCCTCC	ACCAAGGGCC	CATCGGTCTT	CCCCCTGGCG	450
CCCTGCTCCA	GGAGCACCTC	CGAGAGCACA	GCGGCCCTGG	GCTGCTGGGT	500
CAAGGACTAC	TTCCCCGAAC	CGGTGACGGT	GTGCTGGAAC	TCAGGCGCTC	550
TGACCAGCGG	CGTGCAACCC	TTCCCAGCTG	TCCTACAGTC	CTCAGGACTC	600
TACTCCCTCA	GCAGCGTGGT	GACCGTGCCC	TCCAGCAACT	TCGGCACCCA	650
GACCTACACC	TGCAACGTAG	ATCACAAGCC	CAGCAACACC	AAGGTGGACA	700
AGACAGTTGA	GCGCAAATGT	TGTGTCGAGT	GCCCACCGTG	CCCAGCACCA	750
CCTGTGGCAG	GACCGTCAGT	CTTCTCTTTC	CCCCCAAAC	CCAAGGACAC	800
CCTCATGATC	TCCCGGACCC	CTGAGGTAC	GTGCGTGGTG	GTGGACGTGA	850
GCCACGAAGA	CCCCGAGGTC	CAGTTCAACT	GGTACGTGGA	CGGCGTGGAG	900
GTGCATAATG	CCAAGACAAA	GCCACGGGAG	GAGCAGTTCA	ACAGCACGTT	950
CCGTGTGGTC	AGCGTCCTCA	CCGTTGTGCA	CCAGGACTGG	CTGAACGGCA	1000
AGGAGTACAA	GTGCAAGGTC	TCCAACAAAG	GCCTCCCAGC	CCCCATCGAG	1050
AAAACCATCT	CCAAAACCAA	AGGGCAGCCC	CGAGAACCAC	AGGTGTACAC	1100
CCTGCCCCCA	TCCCGGGAGG	AGATGACCAA	GAACCAGGTC	AGCCTGACCT	1150
GCCTGGTCAA	AGGCTTCTAC	CCCAGCGACA	TGCGCGTGGG	GTGGGAGAGC	1200
AATGGGCAGC	CGGAGAACAA	CTACAAGACC	ACACCTCCCA	TGCTGGACTC	1250
CGACGGCTCC	TTCTTCCTCT	ACAGCAAGCT	CACCGTGGAC	AAGAGCAGGT	1300
GGCAGCAGGG	GAACGTCTTC	TCATGCTCCG	TGATGCATGA	GGCTCTGCAC	1350
AACCACTACA	CGCAGAAGAG	CCTCTCCCTG	TCTCCGGGTA	AATGA	1395

(SEQ ID NO:44)

4.8.1 Proteína de la cadena pesada

MEFGLSWVFL	VALLAGVQCO	VQLVESGGGV	VQPGRLRLS	CTAGGFTFSN	50
YGMENVRQAP	GKGLEWVAVI	WYDGSNKHYG	DSVKGRFTIS	SDNSKNTLYL	100
QMNSLRAEDT	AVYYCARGER	LGSYFDYNGQ	GTLVTVSSAS	TKGPSVFPLA	150
PCSRSTSEST	AALGCLVNDY	PPEPVTVSWN	SGALTSGVET	PPAVLQSSGL	200
YSLSSVVTVP	SSNFGTQTYT	CNVDRKFSNT	KVDKTVERRC	CVECFPPCPAP	250
PVAGPSVFLP	PPKPKDTLMI	SRTPEVTCVV	VDVSHEDPEV	QPNWYVDGVE	300
VHNAKTKPRE	EQFNSTFRVV	SVLTVVHQDW	LNGKEYKCKV	SNKGLPAPIE	350
KTISRTKGQP	REPOVYTLPP	SREMTKNQV	SLTCLVKGFY	PSDIAVENES	400
NGQPRNMYKT	TPPMLDSGGS	PFLYSKLTVD	KSRWQQGNVF	SCSVNHEALE	450
NEYTQKSLSL	SPGK				464

(SEQ ID NO:45)

Figura 9B-(2)

4.8.1 ADN de la cadena Kappa

ATGGAAACCC	CAGCGCAGCT	TCTCTTCCTC	CTGCTACTCT	GGCTCCCAGA	50
TACCACCGGA	GAAATTGTGT	TGACGCAGTC	TCCAGGCACC	CTGTCTTTGT	100
CTCCAGGGGA	AAGAGCCACC	CTCTCCTGCA	GGACCACTGT	TAGCAGCAGT	150
TACTTAGCCT	GGTACCAGCA	GAAACCTGGC	CAGGCTCCCA	GGCTCCTCAT	200
CTATGGTGCA	TCCAGCAGGG	CCACTGGCAT	CCCAGACAGG	TTCAGTGGCA	250
GTGGGTCTGG	GACAGACTTC	ACTCTCACCA	TCAGCAGACT	GGAGCCTGAA	300
GATTTTG CAG	TCTATTACTG	TCAGCAGTAT	GGCATCTCAC	CCTTCACTTT	350
CGGCGGAGGG	ACCAAGGTGG	AGATCAAGCG	AACTGTGGCT	GCACCATCTG	400
TCTTCATCTT	CCCGCCATCT	GATGAGCAGT	TGAAATCTGG	AACTGCCTCT	450
GTTGTGTGCC	TGCTGAATAA	CTTCTATCCC	AGAGAGGCCA	AAGTACAGTG	500
GAAGGTGGAT	AACGCCCTCC	AATCGGGTAA	CTCCCAGGAG	AGTGTACACAG	550
AGCAGGACAG	CAAGGACAGC	ACCTACAGCC	TCAGCAGCAC	CCTGACGCTG	600
AGCAAAGCAG	ACTACGAGAA	ACACAAAGTC	TACGCCTGCG	AAGTCACCCA	650
TCAGGGCCTG	AGCTCGCCCC	TCACAAAGAG	CTTCAACAGG	GGAGAGTGTT	700
AG					702

(SEQ ID NO:46)

4.8.1 Proteina de la cadena Kappa

MEIPAQLLFL	LLLNLPDTTG	EIVLTQSPGT	LSLSPGERAT	LSCRTSVSSS	50
YLAWYQQKPG	QAPRLLIYGA	SSRATGIPDR	PSGSGSGTDF	TLTISRLEPE	100
DFAVYYCQQY	GISPFTFGGG	TKVEIKRTVA	APSVFIFPPS	DEQLKSGTAS	150
VVCLLNFPYP	REAKVQWKVD	NALQSGNSQE	SVTEQDSKDS	TYSLSSTLTL	200
SKADYKHKV	YACEVTHQGL	SSPVTRSFNR	QEC		233

(SEQ ID NO:47)

Figura 9C

4.14.3 ADN de la cadena pesada

CETGGGAGGT	CCCTGAGACT	CTCCTGTGCA	GCGTCTGGAT	TCACCTTCAG	50
TAGTCATGGC	ATCCACTGGG	TCCGCCAGGC	TCCAGGCAAG	GGGCTGGAGT	100
GGGTGGCAGT	TATATGGTAT	GATGGAAGAA	ATAAAGACTA	TGCAGACTCC	150
GTGAAGGGCC	GATTCACCAT	CTCCAGAGAC	AATTCCAAGA	AGACGCTGTA	200
TTTGCAAATG	AACAGCCTGA	GAGCCGAGGA	CACGGCTGTG	TATTACTGTG	250
CGAGAGTGCC	CCCACTGGGG	CCACTTGACT	ACTGGGGCCA	GGGAACCCCTG	300
GTCACCGTCT	CCTCAGCCTC	CACCAAGGGC	CCATCGGTCT	TCCCCCTGGC	350
GCCCTGCTCC	AGGAGCACCT	CCGAGAGCAC	AGCGGCCCTG	GGCTGCCTGG	400
TCAAGGACTA	CTTCCCOGAA	CCGGTGACGG	TGTCGTGGAA	CTCAGGCGCT	450
CTGACCAGCG	GCGTGACAC	CTTCCAGCT	GTCCTACAG		489

(SEQ ID NO: 48)

4.14.3 Proteína de la cadena pesada

PGRSLRLSCA	ASGFTFPSSHQ	IHWVRQAPGK	GLEWVAVIWI	DGRNKDYADS	50
VKGRFTISRQ	NEKCTLYLQM	NELRAEDTAV	YYCARVAPLG	PLDYNGGGTL	100
VTVSSASTKG	PSVFPLAPCS	RSTSESTAAL	GCLVKDYFPE	PVTVSWNSGA	150
LTSGVHTFPA	VLQ				163

(SEQ ID NO: 49)

4.14.3 ADN de la cadena Kappa

GGCACCCCTGT	CTTTGTCTCC	AGGGGAAAGA	GCCACCCTCT	CCTGCAGGGC	50
CAGTCAGAGT	GTCAGCAGCT	ACTTAGCCTG	GTACCAGCAG	AAACCTGGCC	100
AGGCTCCCAG	ACTCCTCATC	TATGGTGCAT	CCAGCAGGGC	CACTGGCATC	150
CCAGACAGGT	TCAGTGGCAG	TGGGTCTGGG	ACAGACTTCA	CTCTCACCAT	200
CAGCAGACTG	GAGCCTGAGG	ATTTTGCACT	GTATTACTGT	CAGCAGTATG	250
GTAGGTCACC	ATTCACITTC	GGCCCTGGGA	CCAAAGTGGA	TATCAAGCGA	300
ACTGTGGCTG	CACCATCTGT	CTTCATCTTC	CCGCCATCTG	ATGAGCAGTT	350
GAAATCTGGA	ACTGCCTCTG	TTGTGTGCCT	GCTGAATAAC	TTCTATCCCA	400
GAGAGGCCAA	AGTACAG				417

(SEQ ID NO: 50)

4.14.3 Proteína de la cadena Kappa

GTLSLSPGER	ATLSCRASQS	VSSYLAWYQQ	KPGQAPRLLI	YGASSRATGI	50
PDRFSGSGSG	TDFTLTISRQ	EPEDFAVYYC	QQYGRSPFTF	GPQTKVDIKR	100
TVAAPSVFIF	PPSDEQLKSG	TASVVCLLNN	FYPREAKVQ		139

(SEQ ID NO: 51)

Figura 9D-(1)**6.1.1 ADN de la cadena pesada**

ATGGAGTTTG	GGCTGAGCTG	GGTTTTCTCTC	GTTCCTCTTT	TAAGAGGTGT	50
CCAGTGTCTAG	GTGCAGCTGG	TGGAGTCTGG	GGGAGGCGTG	GTCGAGCCTG	100
GGAGGTCCCT	GAGACTCTCC	TGTACAGCGT	CTGGATTAC	CTTCAGTAGT	150
TATGGCATGC	ACTGGGTCCG	CCAGGCTCCA	GGCAAGGGGC	TGGAGTGGGT	200
GGCAGTTATA	TGGTATGATG	GAAGCAATAA	ACACTATGCA	GACTCCGCGA	250
AGGGCCGATT	CACCATCTCC	AGAGACAATT	CCAAGAACAC	GCTGTATCTG	300
CAAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACACG	GCTGTGTATT	ACTGTGCGAG	350
AGCCGGACTG	CTGGGTACT	TTGACTACTG	GGGCCAGGGA	ACCCTGGTCA	400
CCGTCTCCTC	AGCCTCCACC	AAGGGCCCAT	CGGTCTTCCC	CCTGGCGCCC	450
TGCTCCAGGA	GCACCTCCGA	GAGCACAGCG	GCCCTGGGCT	GCCTGGTCAA	500
GGACTACTTC	CCCGAACCGG	TGACGGTGTG	GTGGAACTCA	GGCGCTCTGA	550
CCAGCGGCGT	GCACACCTTC	CCAGCTGTCC	TACAGTCCTC	AGGACTCTAC	600
TCCCTCAGCA	GCGTGGTGAC	CGTGCCCTCC	AGCAACTTCG	GCACCCAGAC	650
CTACACCTGC	AACGTAGATC	ACAAGCCCA	CAACACCAAG	GTGGACAAGA	700
CAGTTGAGCG	CAAATGTTGT	GTCGAGTGCC	CACCGTGCCC	AGCACCACCT	750
GTGGCAGGAC	CGTCAGTCTT	CCTCTTCCCC	CCAAAACCCA	AGGACACCCT	800
CATGATCTCC	CGGACCCCTG	AGGTCACGTG	CGTGGTGGTG	GACGTGAGCC	850
ACGAAGACCC	CGAGGTCCAG	TTCAACTGGT	ACGTGGACGG	CGTGGAGGTG	900
CATAATGCCA	AGACAAAGCC	ACGGGAGGAG	CAGTTCAACA	GCACGTTCCG	950
TGTGGTCAGC	GTCCTCACCG	TTGTGCACCA	GGACTGGCTG	AACGGCAAGG	1000
AGTACAAGTG	CAAGGTCTCC	AACAAAGGCC	TCCCAGCCCC	CATCGAGAAA	1050
ACCATCTCCA	AAACCAAAGG	GCAGCCCCGA	GAACCACAGG	TGTACACCCT	1100
GCCCCCATCC	CGGGAGGAGA	TGACCAAGAA	CCAGGTGAGC	CTGACCTGCC	1150
TGGTCAAAAG	CTTCTACCCC	AGCGACATCG	CCGTGGAGTG	GGAGAGCAAT	1200
GGGCAGCCCG	AGAACAATA	CAAGACCACA	CCTCCCATGC	TGGACTCCGA	1250
CGGCTCCTTC	TTCCTCTACA	GCAAGCTCAC	CGTGGACAAG	AGCAGGTGGC	1300
AGCAGGGGAA	CGTCTTCTCA	TGCTCCGTGA	TGCATGAGGC	TCTGCACAAC	1350
CACTACACGC	AGAAGAGCCT	CTCCCTGTCT	CCGGGTAAAT	GA	1392

(SEQ ID NO:52)

6.1.1 Proteína de la cadena pesada

MEFGLEWVFL	VALLRGVQCQ	VQLVESGGGV	VEPGRSLRLS	CTASGFTFSS	50
YGMHWVRQAP	KGLEWVAVI	WYDGSNKHYA	DSARGRFTIS	RDNSKNTLYL	100
QMNSLRADT	AVYYCARAGL	LGYPDYWQQG	TLVTVSSAST	KGPSVFPLAP	150
CSRSTSESTA	ALGCLVKDYF	FEFVTVSWNS	GALTSGVHTF	PAVLQSSGLY	200
SLSSVVTVPF	SNFGTQTYTC	NVDHKPSNTK	VDKTVERKCC	VECPFCFAPP	250
VAGPSVFLFP	PKPKDTLMIS	RTPEVTCVVV	DVSHEDPEVQ	FWYVDGVEV	300
HNAKTKPREE	QFNSTFRVVS	VLTVVHQDWL	NGKRYKCKVE	NKGLPAPIEK	350
TISKTKGQPR	EPQVYTLFPS	REEMTKNQVS	LTCLVKGFYP	SDIAVENWESN	400
GQFENNYKTT	PPMLDSGSP	FLYSKLTVDK	SRWQQGNVFS	CSVMHREALHN	450
HYTQKSLSLB	PGK				463

(SEQ ID NO:53)

243
2/7

Figura 9D-(2)

6.1.1 ADN de la cadena Kappa

ATGGAAACCC	CAGCGCAGCT	TCTCTTCCTC	CTGCTACTCT	GGCTCCCAGA	50
TACCACCGGA	GAAATTGTGT	TGACGCAGTC	TCCAGGCACC	CTGTCTTTGT	100
CTCCAGGGGA	AAGAGCCACC	CTCTCCTGTA	GGGCCAGTCA	AAGTGTTAGC	150
AGCTACTTAG	CCTGGTACCA	ACAGAAACCT	GGCCAGGCTC	CCAGGCCCCCT	200
CATCTATGGT	GTATCCAGCA	GGGCCACTGG	CATCCCAGAC	AGGTTCAGTG	250
GCAGTGGGTC	TGGGACAGAC	TTCACTCTCA	CCATCAGCAG	ACTGGAGCCT	300
GAAGATTTTG	CAGTGTATTA	CTGTCAGCAG	TATGGTATCT	CACCATTTCAC	350
TTTCGGCCCT	GGGACCAAAG	TGGATATCAA	ACGAACTGTG	GCTGCACCAT	400
CTGTCTTCAT	CTTCCCGCCA	TCTGATGAGC	AGTTGAAATC	TGGAACTGCC	450
TCTGTTGTGT	GCCTGCTGAA	TAACTTCTAT	CCCAGAGAGG	CCAAAGTACA	500
GTGGAAGGTG	GATAACGCCC	TCCAATCGGG	TAACTCCCAG	GAGAGTGTCA	550
CAGAGCAGGA	CAGCAAGGAC	AGCACCTACA	GCCTCAGCAG	CACCCTGACG	600
CTGAGCAAAG	CAGACTACGA	GAAACACAAA	GTCTACGCCT	GCGAAGTCAC	650
CCATCAGGGC	CTGAGCTCGC	CCGTCACAAA	GAGCTTCAAC	AGGGGAGAGT	700
GTTAG					705

(SEQ ID NO: 54)

6.1.1 Proteina de la cadena Kappa

MEETPAQLLFL	LLLWLFDTTG	EIVLTQSPGT	LSLSPGERAT	LSCRASQSVS	50
SYLAWYQQKP	GQAPRPLIYG	VSSRATGIPD	RFSGSGSGTD	FTLTISRLEP	100
EDFAVYYCQQ	YGISPFTFGP	GTKVDIKRTV	AAPSVFIIPP	SDEQLKSGTA	150
SVVCLLNIFY	PREAKVQWKV	DNALQSGNSQ	ESVTSQDSKD	STYSLSSLT	200
LSKADYEKHK	VYACEVTEQG	LSSPVTKSFW	RGEC		234

(SEQ ID NO: 55)

Figura 9E

3.1.1.1 ADN de la cadena pesada

GCGGTGGTCC	AGCCTGGGAG	GTCCCTGAGA	CTCTCCTGTG	CAGCGTCTGG	50
ATTCACCTTC	AGTAGCTATG	GCATGCACTG	GGTCCGCCAG	GCTCCAGGCA	100
AGGGGCTGGA	GTGGGTGGCA	GTTATATGGT	ATGATGGAAG	TAATAAATAC	150
TATGCAGACT	CCGTGAAGGG	CCGATTCACT	ATCTCCAGAG	ACAATTCCAA	200
GAACACGCTG	TATCTGCAAA	TGAACAGCCT	GAGAGCCGAG	GACACGGCTG	250
TGTATTACTG	TGCQAQAGGG	GCCCGTATAA	TAACCCCTTG	TATGGACGTE	300
TGGGGCCAAG	GGACCACGGT	CACCGTCTCC	TCAGCCTCCA	CCAAGGGCCC	350
ATCGGTCTTC	CCCCTGGCGC	CCTGCTCCAG	GAGCACCTCC	GAGAGCACAG	400
CGGCCCTGGG	CTGCCTGGTC	AAGGACTACT	TCCCCGAACC	GGTGACGGTG	450
TCGTGGAAGT	CAGGCGCTCT	GACCAGCGGC	GTGCACACCT	TCCCAGCTGT	500
CCTACAG					507

(SEQ ID NO:56)

3.1.1.1 Proteína de la cadena pesada

GVVQGRSLR	LSCAASGFTF	SSYGMHWVRQ	APGXGLEWVA	VIWYDGSNKY	50
YADSVKGRFT	ISRDNSKNTL	YLQMNSLRAE	DTAVYYCARG	ARIITPCMDV	100
WGQGTIVTVS	SASTKGPSVF	PLAPCSRSTS	ESTAALGCLV	KDYFFPEFVTV	150
SWNSGALTSG	VHTFPAVLQ				169

(SEQ ID NO:57)

3.1.1.1 ADN de la cadena Kappa

CAGTCTCCAT	CCTCCCTGTC	TGCATCTGTA	GGAGACAGAG	TCACCATCAC	50
TTGCCGGGCA	AGTCAGAGCA	TTAACACCTA	TTTAATTGCG	TATCAGCAGA	100
AACCAGGGAA	AGCCCCTAAC	TTCCTGATCT	CTGCTACATC	CATTTTGCAA	150
AGTGCGGTCC	CATCAAGGTT	CCGTGGCAGT	GGCTCTGGGA	CAAATTTTAC	200
TCTCACCATC	AACAGTCTTC	ATCCTGAAGA	TTTTGCAACT	TACTACTGTC	250
AACAGAGTTA	CAGTACCCCA	TTCACTTTGG	GCCCTGGGAC	CAAAGTGGAT	300
ATCAAACGAA	CTGTGGCTGC	ACCATCTGTC	TTCATCTTCC	CGCCATCTGA	350
TGAGCAGTTG	AAATCTGGAA	CTGCCTCTGT	TGTGTGCCCTG	CTGAATAACT	400
TCTATCCCAG	AGAGGCCAAA	GTACAGTGGG	AGGTGGATAA	CGCCCTCCAA	450
TCGGGTAA					458

(SEQ ID NO:58)

3.1.1.1 Proteína de la cadena Kappa

QSPSSLASAV	GDRVITTCRA	SQSINTYLIW	YQKPGKAPN	FLISATSIHQ	50
SGVPSRFRGS	GGTNFTLTI	NSLHPEDFAT	YICQSYSTP	FTFGPGTKVD	100
IKRTVAAPSV	FIFPPSDEQL	KSGTASVVCL	LNNFYPREAK	VQWKVDNALQ	150
SG					152

(SEQ ID NO:59)

Figura 9F

4.10.2 ADN de la cadena pesada

GCGGTGGTCC	AGCCTGGGAG	GTCCCTGAGA	CTCTCCTGTG	TAGCGTCTGG	50
ATTCATCTTC	AGTAGTCATG	GCATCCACTG	GGTCCGCCAG	GCTCCAGGCA	100
AGGGGCTGGA	GTGGGTGGCA	GTTATATGGT	ATGATGGAAG	AAATAAAGAC	150
TATGCAGACT	CCGTGAAGGG	CCGATTACAC	ATCTCCAGAG	ACAATTCCAA	200
GAACACGCTG	TATTTGCAAA	TGAACAGCCT	GAGAGCCGAG	GACACGGCTG	250
TGTATTACTG	TGCGAGAGTG	GCCCCACTGG	GGCCACTTGA	CTACTGGGGC	300
CAGGGAACCC	TGGTCACCGT	CTCCTCAGCC	TCCACCAAGG	GCCCATCGGT	350
CTTCCCCCTG	GCGCCCTGCT	CCAGGAGCAC	CTCCGAGAGC	ACAGCGGCCC	400
TGGGCTGCCT	GGTCAAGGAC	TACTTCCCCG	AACCGGTGAC	GGTGTGCTGG	450
AACTCAGGCG	CTCTGACCAG	CGGCGTGAC	ACCTTCCCAG	CTGTCTTACA	500
G					501

(SEQ ID NO:60)

4.10.2 Proteína de la cadena pesada

GVVQPGRSLR	LSCVASGFIF	SSHGIHWVRQ	APGKGLEWVA	VIWYDGRNKD	50
YADSVKGRFT	ISRDNKNTL	YLQMNSLRAE	DTAVYYCARV	AFLGPLDYWG	100
QGTLVTVSSA	STKGPSVFPL	APCSRSTSES	TAALGCLVKD	YPPEPVTVSW	150
NSGALTSGVH	TFFPAVLQ				167

(SEQ ID NO:61)

4.10.2 ADN de la cadena Kappa

TCTCCAGGCA	CCCTGTCTTT	GTCTCCAGGG	GAAAGAGCCA	CCCTCTCCTG	50
CAGGGCCAGT	CAGAGTATTA	GCAGCAATTT	CTTAGCCTGG	TACCAGCAGA	100
AACCTGGCCA	GGCTCCCAGG	CTCCTCATCT	ATCGTCCATC	CAGCAGGGCC	150
ACTGGCATCC	CAGACAGTTT	CAGTGGCAGT	GGGTCTGGGA	CAGACTTCAC	200
TCTCACCATC	AGCAGACTGG	AGCCTGAGGA	TTTTCATTA	TATTACTGTC	250
AGCAGTATGG	TACGTCACCA	TTCACTTTCG	GCCCTGGGAC	CAAAGTGGAT	300
ATCAAGCGAA	CTGTGGCTGC	ACCATCTGTC	TTCATCTTCC	CGCCATCTGA	350
TGAGCAGTTG	AAATCTGGAA	CTGCCTCTGT	TGTGTGCCTG	CTGAATAACT	400
TCTATCCCAG	AGAGGCCAAA	GTACAG			426

(SEQ ID NO:62)

4.10.2 Proteína de la cadena Kappa

SPGTLSESPG	ERATLSCRAS	QSISSNPLAW	YQOKPGQAPR	LLIYRPSSRA	50
TGIPDSFSGS	GGTDFTLTI	SRLEPEDFAL	YYCQYGTSP	FTFGPGTKVD	100
IKRTVAAPSV	FIFPPSDEQL	KSGTASVVCL	LNNFYPREAK	VQ	142

(SEQ ID NO:63)

Figura 9G

2.1.1.1 ADN de la cadena pesada

TCGGGCCCAG	GACTGGTGAA	GCCTTCACAG	ATCCTGTCCC	TCACCTGCAC	50
TGTCTCTGGT	GGCTCCATCA	GCAGTGGTGG	TCACTACTGG	AGCTGGATCC	100
GCCAGCACCC	AGGGAAGGGC	CTGGAGTGGG	TTGGGTACAT	CTATTACATT	150
GGGAACACCT	ACTACAACCC	GTCCCTCAAG	AGTCGAGTTA	CCATATCAGT	200
AGACACGTCT	AAGAACCAGT	TCTCCCTGAA	GCTGAGCTCT	GTGACTGCCG	250
CGGACACGGC	CGTGTATTAT	TGTGCGAGAG	ATAGTGGGGA	CTACTACGGT	300
ATAGACGTCT	GGGGCCAAGG	GACCACGGTC	ACCGTCTCCT	CAGCTTCCAC	350
CAAGGGGCCA	TCCGTCTTCC	CCCTGGCGCC	CTGCTCCAGG	AGCACCTCCG	400
AGAGCACAGC	CGCCCTGGGC	TGCCTGGTCA	AGGACTACTT	CCCCGAACCG	450
GTGACGGTGT	CGTGGAAGTC	AGGCGCCCTG	ACCAGCGGCG	TGCACACCTT	500
CCCGGCTGTC	CTACAA				516

(SEQ ID NO:64)

2.1.1.1 Proteína de la cadena pesada

SGPGLVKPSQ	ILSLTCTVSG	GSISSGGHYW	SWIRQHPGKG	LEWIGYIYYI	50
GNTYYNPSLK	SRVTISVDTB	KNQPSLKLSS	VTAADTAVYY	CARDSGDYYG	100
IDVWGQGTIV	TVSSASTKGP	BVFPLAPCSR	STSESTAALG	CLVKDYFPEP	150
VTVSWNSGAL	TSGVHTFPAV	LQ			172

(SEQ ID NO:65)

2.1.1.3 ADN de la cadena Kappa

TCTCCAGACT	TTCAGTCTGT	GACTCCAAAG	GAGAAAGTCA	CCATCACCTG	50
CCGGGCCAGT	CAGAGCATTG	GTAGTAGCTT	ACATTGGTAT	CAGCAGAAAC	100
CAGATCAGTC	TCCAAAGCTC	CTCATCAAGT	ATGCTTCCCA	GTCCTTCTCT	150
GGGGTCCCCCT	CGAGGTTTCAG	TGGCAGTGGG	TCTGGGACAG	ATTTACCCCT	200
CACCATCAAT	AGCCTGGAAG	CTGAAGATGC	TGCAACGTAT	TACTGTCATC	250
AGAGTAGTAG	TTTACCGCTC	ACTTTCGGCG	GAGGGACCAA	GGTGGAGATC	300
AAACGAACTG	TGGCTGCACC	ATCTGTCTTC	ATCTTCCCGC	CATCTGATGA	350
GCAGTTGAAA	TCTGGAACTG	CCTCTGTTGT	GTGCCTGCTG	AATAACTTCT	400
ATCCCAGAGA	GGCCAAAGTA	CAGTGGAAGG	TGGATAACGC	CCTCCAATCG	450
GGTAACTCCC	AGGAG				465

(SEQ ID NO:66)

2.1.1.3 Proteína de la cadena Kappa

SPDFQSVTPK	EKVTITCRAS	QSIGSSLHWY	QKPDQSPKL	LIXYASQSFS	50
GVPBRFSGSG	SGTDFTLTIN	SLEAEDAATY	YCHQSSSLPL	TFGGGTKVEI	100
KRTVAAPSVF	IFPPSDEQLK	SGTASVVCLL	NNFYPREAKV	QWKVDNALQS	150
GNSQE					155

(SEQ ID NO:67)

Figura 9H

4.13.1 ADN de la cadena pesada

CCTGGGAGGT	CCCTGAGACT	CTCCTGTGCA	GCGTCTGGAT	TCACCTTCAG	50
TAGTCATGGC	ATCCACTGGG	TCCGCCAGGC	TCCAGGCAAG	GGGCTGGAGT	100
GGGTGGCAGT	TATATGGTAT	GATGGAAGAA	ATAAAGACTA	TGCAGACTCC	150
GTGAAGGGCC	GATTCACCAT	CTCCAGAGAC	AATTCCAAGA	ACACGCTGTA	200
TTTGCAATG	AACAGCCTGA	GAGCCGAGGA	CACGGCTGTG	TATTACTGTG	250
CGAGAGTGGC	CCCACTGGGG	CCACTTGACT	ACTGGGGCCA	GGGAACCCCTG	300
GTCACCGTCT	CCTCAGCCTC	CACCAAGGGC	CCATCGGTCT	TCCCCCTGGC	350
GCCCTGCTCC	AGGAGCACCT	CCGAGAGCAC	AGCGGCCCTG	GGCTGCCTGG	400
TCAAGGACTA	CTTCCCCGAA	CCGGTGACGG	TGTCGTGGAA	CTCAGGCGCT	450
CTGACCAGC					459

(SEQ ID NO: 68)

4.13.1 Proteína de la cadena pesada

PGRSLRLSCA	ASGPTFSSHG	IHWVRQAPGK	GLEWVAVIWY	DGRNKDYADS	50
VKGRFTISR	NSKNTLYLQM	NELRAEDTAV	YYCARVAPLG	PLDYWGQGT	100
VTVSSASTKG	PSVFPLAPCS	RSTSESTAAL	GCLVKDYFPE	PVTVSWNSGA	150
LTS					153

(SEQ ID NO: 69)

4.13.1 ADN de la cadena Kappa

CAGTCTCCAG	GCACCCTGTC	TTTGTCTCCA	GGGGAAAGAG	CCACCCTCTC	50
CTGCAGGGCC	AGTCAGAGTG	TCAGCAGCTA	CTTAGCCTGG	TACCAGCAGA	100
AACCTGGCCA	GGCTCCCAGG	CTCCTCATCT	ATGGTGCATC	CAGCAGGGCC	150
ACTGGCATCC	CAGACAGGTT	CAGTGGCAGT	GGGTCTGGGA	CAGACTTCAC	200
TCTCACCATC	AGCAGACTGG	AGCCTGAGGA	TTTTGCAGTG	TATTACTGTC	250
AACAGTATGG	TAGGTCACCA	TTCCTTTTCG	GCCCTGGGAC	CAAAGTAGAT	300
ATCAAGCGAA	CTGTGGCTGC	ACCATCTGTC	TTCATCTTCC	CGCCATCTGA	350
TGAGCAGTTG	AAATCTGGAA	CTGCCTCTGT	TGTGTGCCTG	CTGAATAACT	400
TCTATCCCAG	AGAGGCCAAA	GTACAGTGGA	AGGTGGATA		429

(SEQ ID NO: 70)

4.13.1 Proteína de la cadena Kappa

QSPGTL	SLSP	GERATL	SCRA	SQSVSS	YLAW	YQKPGQ	APR	LLIYGASS	R	50	
TGIPDR	FSGS	GS	GTDF	TLTI	SRLEP	EDFAV	YYCQ	YGRSP	FTFG	PGTKVD	100
IKRTVA	APSV	FIFPP	SDEQL	KSGTAS	VVCL	LNNFY	PREAK	VQWKVD		146	

SEQ ID NO: 71)

240
222

Figura 9I

11.6.1 ADN de la cadena pesada

GGCGTGGTCC	AGCCTGGGAG	GTCCCTGAGA	CTCTCCTGTG	CAGCGTCTGG	50
ATTCACCTTC	AGTAGCTATG	GCATGCACTG	GGTCCGCCAG	GCTCCAGGCA	100
AGGGGCTGGA	GTGGGTGGCA	GTTATATGGT	ATGATGGARG	TCATAAATAC	150
TATGCAGACT	CCGTGAAGGG	CGGATTCACC	ATCTCCAGAG	ACAATTCCAA	200
GAACACGCTG	TATCTGCAAA	TGAACAGCCT	GAGAGCCGAG	GACACGGCTG	250
TGTATTACTG	TGCQAGAGGC	GCTGTAGTAG	TACCAGCTGC	TATGGACGTC	30
TGGGGCCAAG	GGACCACGGT	CACCGTCTCC	TCAGCCTCCA	CCAAGGGCCC	350
ATCGGTCTTC	CCCCTGGCGC	CCTGCTCCAG	GAGCACCTCC	GAGAGCACAG	400
CGGCCCTGGG	CTGCCTGGTC	AAGGACTACT	TCCCCGAACC	GGTGACGGTG	450
T					451

(SEQ ID NO:72)

11.6.1 Proteina de la cadena pesada

GVVQPGRSLR	LSCAASGFTF	SSYGMHWVRQ	APGKGLEWVA	VIWYDGSCHKY	50
YADSVKGRFT	ISRDN SKNTL	YLOMNSLRAB	DTAVYYCARG	AVVVPAAMDV	100
WGQGTITVTS	SASTKGPSVP	FLAPCSRSTB	ESTAALGCLV	KDYFPEPVTV	150
B					151

(SEQ ID NO:73)

11.6.1 ADN de la cadena Kappa

ACCCAGTCTC	CATCCTCCCT	GTCTGCATCT	GTAGGAGACA	GAGTCACCAT	50
CACTTGCCGG	GCAAGTCAGA	ACATTAGCAG	GTATTTAAAT	TGGTATCAAC	100
AGAAACCAGG	GAAAGCCCCT	AAGTTCCTGA	TCTATGTTGC	ATCTATTTTG	150
CAAAGTGGGG	TCCCATCAGG	GTTCAGTGCC	AGTGGATCTG	GGCCAGATTT	200
CACTCTNACC	ATCAGCAGTC	TGCAACCTGA	AGATTTTGCA	ACTTACTACT	250
GTCAACAGAG	TTACAGTACC	CCATTCACTT	TCGGCCCTGG	GACCAAAGTG	300
GATATCAAAC	GAAGTGTGGC	TGCACCATCT	GTCTTCATCT	TCCCGCCATC	350
TGATGAGCAG	TTGAAATCTG	GAAGTGCCTC	TGTTGTGTGC	CTGCTGAATA	400
AC					402

(SEQ ID NO:74)

11.6.1 Proteina de la cadena Kappa

TQSPSSLSAS	VGDRVITICR	ASQNISRYLN	WYQOKPGKAP	KFLIYVASIL	50
QSGVPSGFSA	SGSGPDFTLT	ISSLQPEDFA	TYYCQSYST	PFTFGPGTKV	100
DIKRTVAAPS	VFIFPPSDEQ	LKSGTASVVC	LLNN		134

(SEQ ID NO:75)

21a
03

Figura 9J

11.7.1 ADN de la cadena pesada

GTGGTCCAGC	CTGGGAGGTC	CCTGAGACTC	TCCTGTGCAG	CGTCTGGATT	50
CACCTTCAGT	AGCNGTGGCA	TGCACTGGGT	CCGCCAGGCT	CCAGGCAAGG	100
GGCTGGAGTG	GGTGGCAGTT	ATATGGTCTG	ATGGAAGTCA	TAAATACTAT	150
GCAGACTCCG	TGAAGGGCCG	ATTCACCATC	TCCAGAGACA	ATTCCAAGAA	200
CACGCTGTAT	CTGCAAATGA	ACAGCCTGAG	AGCCGAGGAC	ACGGCTGTGT	250
ATTACTGTGC	GAGAGGAACT	ATGATAGTAG	TGGGTACCCT	TGACTACTGG	300
GGCCAGGGAA	CCCTGGTCAC	CGTCTCCTCA	GCCTCCACCA	AGGGCCCATC	350
GGTCTTCCCC	CTGGCGCCCT	GCTCCAGGAG	CACCTCCGAG	AGCACAGCGG	400
CCCTGGGCTG	CCTGGTCAAG	GACTACTTCC	CCGAACCG		438

(SEQ ID NO: 76)

11.7.1 Proteína de la cadena pesada

VVQGRSLRL	SCAASGFTFS	SCGMHWVRQA	PGKGLEWVAV	IWSDGSHKYY	50
ADSVKGRFTI	SRDNSKNTLY	LQMNSLRAED	TAVYYCARGT	MIVVGTLDYW	100
GQGTLVTVSS	ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	STAALGCLVK	DYFPEP	146

(SEQ ID NO: 77)

11.7.1 ADN de la cadena Kappa

ACCCAGTCTC	CATCCTCCCT	GTCTGCATCT	GTAGGAGACA	GAGTCACCAT	50
CACTTGCCGG	GCAAGTCAGA	GCATTTGCAA	CTATTTAAAT	TGGTATCAGC	100
AGAAACCAGG	AAAAGCCCCT	AGGGTCCTGA	TCTATGCTGC	ATCCAGTTTG	150
CAAGGTGGGG	TCCCGTCAAG	GTTCAGTGGC	AGTGGATCTG	GGACAGATTG	200
CACTCTCACC	ATCAGCAGTC	TGCAACCTGA	AGATTTTGCA	ACTTACTACT	250
GTCAACAGAG	TTACACTACC	CCATTCACTT	TCGGCCCTGG	GACCAGAGTG	300
GATATCGAAC	GAACTGTGGC	TGCACCATCT	GTCTTCATCT	TCCCGCCATC	350
TGATGAGCAG	TTGAAATCTG	GAACTGCCTC	TGTTGTGTGC	CTGCTGAATA	400
ACTTCTATCC	CAGAGAGGCC	AAAGTACAGT	GGAAGGTGGA	TAACGCCTAT	450
T					451

(SEQ ID NO: 78)

11.7.1 Proteína de la cadena Kappa

TQSPSELBAS	VGDRVITITCR	ASQSIENYLN	WYQOKPGKAP	RVLIYAASSL	50
QGGVPSRFBG	SGSGIDCTLT	ISSLQPEDFA	TYQCQSYIT	PFTFGPGTRV	100
DIERTVAAPS	VFIFPPSDEQ	LKSGTASVVC	LLNNFYPREA	KVQWKVDNAY	150

(SEQ ID NO: 79)

Figura 9K

12.3.1.1 ADN de la cadena pesada

TCCTGTGCAG	CGTCTGGATT	CACCTTCAGT	TACTATGGCG	TCTGGGGGAG	50
GCGTGGTCCA	GCCTGGGAGG	TCCCTGAGAC	TCTCCTGTGC	AGCGTCTGGA	100
TTACACCTTCA	GTAGCTATGG	CGTGCACTGG	GTCCGCCAGG	CTCCAGGCCAA	150
GGGGCTGGAG	TGGGTGGCAG	TTATATGGTA	TGATGGAAGT	AATAAATACT	200
ATGCAGACTC	CGTGAAGGGC	CGATTACCA	TCTCCAGAGA	CAATTCCAAG	250
AGCACGCTGT	ATCTGCAAA	GAACAGCCTG	AGAGCCGAGG	ACACGGCTGT	300
GTATTATTGT	GCGAGAGACT	CGTATTACGA	TTTTTGGAGT	GGTCGGGGCG	350
GTATGGACGT	CTGGGGCCAA	GGGACCACGG	TCACCGTCTC	CTCAGCCTCC	400
ACCAAGGGCC	CATCGGTCTT	CCCCCTGGCG	CCCTGCTCCA	GGAGCACCTC	450
CGAGAGCACA	GCGGCCCTGG	GCTGCCTGGT	CAAGGACTAC	TTCCCCGAC	500
CGGTGACGGT	GTCGTGGAAC	TCAGGCGCTC	TGACCAGCGG	CGTGCAACAC	550
TTCCCAGCTG	TC				562

(SEQ ID NO: 80)

12.3.1.1 Proteina de la cadena pesada

SGGGVVQFGR	SLRLSCAASG	FTFSSYGVEW	VRQAPGKGLE	WVAVIWDGS	50
NKYYADSVKQ	RFTISRDNK	STLYLQMNBL	RAEDTAVYYC	ARDSYYDFWS	100
GRGGMDVWGQ	GTTVTVSSAS	TKGPSVFPLA	PCSRSTSEST	AALGCLVKDY	150
FPEFVTVSNW	SGALTSGVHT	FPAV			174

(SEQ ID NO: 81)

12.3.1.1 ADN de la cadena Kappa

CCACTCTCCC	TGCCCCGTCAC	CCTTGGACAG	CCGGCCTCCA	TCTCCTGCAG	50
GTCTAGTCAA	AGCCTCGTAT	ACAGTGATGG	AAACACCTAC	TTGAATTGGT	100
TTCAGCAGAG	GCCAGGCCAA	TCTCCAAGGC	GCCTAATTTA	TAAGGTTTCT	150
AACTGGGACT	CTGGGGTCCC	AGACAGATTG	AGCGGCAGTG	GGTCAGGCAC	200
TGATTTTACA	CTGAAAATCA	GCAGGGTGGA	GGCTGAGGAT	GTTGGGGTTT	250
ATTACTGCAT	GCAAGGTTCA	CACTGGCCTC	CGACGTTTCGG	CCAAGGGACC	300
AAGGTGGAAA	TCAAACGAAC	TGTGGCTGCA	CCATCTGTCT	TCATCTTCCC	350
GCCATCTGAT	GAGCAGTTGA	AATCTGGAAC	TGCCTCTGTT	GTGTGCCTGC	400
TGAATAACTT	CTATCCAC				419

(SEQ ID NO: 82)

12.3.1.1 Proteina de la cadena Kappa

PLSLPVTLGQ	PASISCRSSQ	SLVYSDGNTY	LNNWFQORPGQ	SPRRLIYKVS	50
NWDSGVFDRF	SGSGSGTDFT	LKISRVEARD	GVVYVCMQGS	HWPPTFGQGT	100
KVEIKRTVAA	PSVFIFPPSD	EQLKSGTASV	VCLLNFPYP		139

(SEQ ID NO: 83)

221
225

Figura 9L

12.9.1.1 ADN de la cadena pesada

GTCCAGCCTG	GGAGGTCCCT	GAGACTCTCC	TGTGCAGCGT	CTGGATTTCAC	50
CTTCAGTAAC	TATGCCATGC	ACTGGGTCCG	CCAGGCTCCA	GGCAAGGGGC	100
TGGAGTGGGT	GGTAGTTATT	TGGCATGATG	GAAATAATAA	ATACTATGCA	150
GAGTCCGTGA	AGGGCCGATT	CACCATCTCC	AGAGACAATT	CCAAGAACAC	200
GCTGTATCTG	CAATGAACA	GCCTGAGAGC	CGAGGACACG	GCTGTATATT	250
ACTGTGCGAG	AGATCAGGGC	ACTGGCTGGT	ACGGAGGCTT	TGACTTCTGG	300
GGCCAGGGAA	CCCTGGTCAC	CGTCTCCTCA	GCCTCCACCA	AGGGCCCATC	350
GGTCTTCCCC	CTGGCGCCCT	GCTCCAGGAG	CACCTCCGAG	AGCACAGCGG	400
CCCTGGGCTG	CCTGGTCAAG	GACTACTTCC	CCGAACCGGT	GAGGGTGTGG	450
TGGAACCTCAG	GCGCTCTGAC	CAGCGGCGTG	CACACCTTCC		490

(SEQ ID NO:84)

12.9.1.1 Proteína de la cadena pesada

VQPGRLRLS	CAASGFTFEN	YAMHWVRQAP	GKGLEWVVVI	WHDGNNKYIA	50
ESVKGRFTIS	RDNSKNLYL	QMNSLRAEDT	AVYYCARDQG	TGWYGGFDFW	100
GQGLVTVSS	ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	STAALGCLVK	DYFPEPVTVS	150
WNSGALTSGV	HTF				163

(SEQ ID NO:85)

12.9.1.1 ADN de la cadena Kappa

CCTGGAGAGC	CGGCTTCCAT	CTCTTGCAGG	TCTAGTCAGA	GCCTCCTGCA	50
TAGTAATGGA	TACAACTATT	TGGATTGGTA	CCTGCAGAAG	CCAGGACAGT	100
CTCCACAGCT	CCTGATCTAT	TTGGGTCTTA	ATCGGGCCTC	CGGGGTCCCT	150
GACAGGTTCA	GTGGCAGTGG	ATCAGGCACA	GATTTTACAC	TGAAACTCAG	200
CAGAGTGGAG	GCTGAGGATG	TTGGGGTTTA	TTACTGCATG	CAAGCTCTAC	250
AAACTCCTCT	CACTTTCGGC	GGAGGGACCA	AGGTGGAGAT	CAAACGAACT	300
GTGGCTGCAC	CATCTGTCTT	CATCTTCCCG	CCATCTGATG	AGCAGTTGAA	350
ATCTGGAAC	GCCTCTGTTG	TGTGCCTGCT	GAATAACTTC	TATCCAGAR	400
AGGCCAAAGT	ACATTCCAT				419

(SEQ ID NO:86)

12.9.1.1 Proteína de la cadena Kappa

PGEPAISCR	SSQSLLHSNG	YNYLDWYLQK	PGQSPQLLIY	LGENRABGVP	50
DRFSGSGSGT	DFTLKLSRVE	AEDVGVYYCM	QALQTLPLTFG	GGTKVEIKRT	100
VAAPSVFIFP	PSDEQLKSGT	ASVVCLLNNF	YPR		133

(SEQ ID NO:87)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

222
226

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC32177A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 6 below.	
International application No. PCT/IB2005/000671	International filing date (day/month/year) 14/03/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 26/03/2004
Applicant PFISER PRODUCTS INC		

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

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the International search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The International search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

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

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2005/000671

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/000671

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4, 6-9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-3, 5, 10-15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3 (totally) 5, 10-15 (partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

229
225

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-3 (totally) 5,10-15 (partially)

A method of treating cancer in a mammal comprising administering to said mammal more than 10 mg/kg of a human anti-CTLA-4 antibody.

2. claims: 4,6-9 (totally) and 5,10-15 (partially)

A method of treating cancer in a mammal comprising administering an effective amount of human anti-CTLA-4 antibody to a mammal who has undergone stem cell transplantation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB2005/000671

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

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/37504 A (PFIZER, INC; ABGENIX, INC; HANSON, DOUGLAS, CHARLES; NEVEU, MARK, JOSE) 29 June 2000 (2000-06-29) cited in the application page 35, lines 22-25; claim 8	1-3, 5, 10-15
X	WO 01/14424 A (MEDAREX, INC; KORMAN, ALAN, J; HALK, EDWARD, L; LOWBERG, NILS; DEO, YA) 1 March 2001 (2001-03-01) cited in the application claims 1, 65; example 10	1-3, 5, 10-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may raise doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason (as specified)
- "U" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underpin the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 November 2005

Date of mailing of the international search report

02 05 2006

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1601 Patentstrasse 1
NL - 8200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-0040, Tx. 31 001 epo nl,
Fax (+31-70) 340-0016

Authorized officer

Vadot, P

231
227

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2005/000671

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0037504	A	29-06-2000	AU 772676 B2 06-05-2004
			AU 2214900 A 12-07-2000
			BG 105722 A 29-03-2002
			BR 9916853 A 20-11-2001
			CA 2356215 A1 29-06-2000
			CN 1328571 A 26-12-2001
			CZ 20012349 A3 17-10-2001
			EE 200100336 A 16-12-2002
			EP 1141028 A2 10-10-2001
			HR 20010551 A1 31-08-2002
			HU 0104604 A2 28-03-2002
			ID 29991 A 25-10-2001
			JP 2002537226 T 05-11-2002
			JP 2005007215 A 07-04-2005
			MX PA01006422 A 04-06-2002
			NO 20013147 A 23-08-2001
			NZ 512553 A 27-02-2004
			PL 349266 A1 01-07-2002
			SK 9142001 A3 03-12-2001
			TR 200101831 T2 21-12-2001
			TR 200200735 T2 21-06-2002
			ZA 200105742 A 12-12-2002
WO 0114424	A	01-03-2001	AU 704012 B2 12-01-2006
			AU 7073200 A 19-03-2001
			CA 2381770 A1 01-03-2001
			CN 1371416 A 25-09-2002
			EP 1212422 A2 12-06-2002
			JP 2004512005 T 22-04-2004
			MX PA02001911 A 21-07-2003
			NZ 517202 A 20-05-2004
			ZA 200201190 A 10-03-2003



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

228
232

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Red: 06-000032-0000-0000
Fes: 2006-09-26 17:01:44 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTES Y
Eva: 379 FASE NACIONAL
AN 411 PRESENTACION Folio: 227

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Descripción de la Invención.	()	()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fdo B

Fecha:

26- sep. 6

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-096932-00000-0000
Fes: 2006-09-26 17:01:44 Dep. 2000 NUCREAC
Trs. 11 PATENTE/ITR
Evs: 373 FASE NACIONAL
Agi 411 PRESENTACION FORM 227

**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

96-10-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: 1. Jesús GOMEZ NAVARRO; 2. Douglas Charles HANSON; 3. Eileen
Elliott MUELLER y 4. Dennis Alan NOE

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: 1. ESPAÑOLA y (2,3,4) ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000671

Fecha Marzo 14, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/092380

Fecha Octubre 6, 2005

4

Título (54) USOS DE LOS ANTICUERPOS ANTI-CTLA-4.

Clasificación Internacional (51) A 61K 39/395

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 26, 2004

(31) Número de Solicitud

60/556.801

5

Comprobante de pago No. 06 -72.735

Fecha Septiembre 20, 2006

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar cáncer en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero más de 10 mg/kg de un anticuerpo anti-CTLA-4 humano.
2. El método de la reivindicación 1, que comprende administrar a dicho mamífero al menos 15 mg/kg de un anticuerpo anti-CTLA-4 humano.
3. El método de la reivindicación 1, que comprende administrar a dicho mamífero 15 mg/kg de un anticuerpo anti-CTLA-4 humano.
4. Un método para el tratamiento de cáncer en un mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CTLA-4 humano a un mamífero que ha sido sometido a transplante de células madre.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho mamífero es un ser humano.
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 4-5, en el que dicho transplante de células madre se selecciona del grupo que consiste en transplante de médula ósea, transplante de células madre de sangre periférica, transplante alogénico de células madre, y transplante autólogo de células madre.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 4-5, en el que dicho mamífero recibe quimioterapia de dosis alta antes del transplante de células madre.
8. El método de la reivindicación 7, en el que un agente utilizado en dicha quimioterapia es al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en busulfán, ciclofosfamida, melfalán, tiotepa, carmustina, epirubicina, fludarabina, y etopósido.
9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 4-5, en el que dicho mamífero recibe irradiación total del cuerpo antes del transplante de células madre.
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama que incluye cáncer de mama metastático, cáncer de pulmón, que incluye cáncer de células pequeñas de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o nuca, melanoma que incluye melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer testicular, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cervix, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, Enfermedad de Hodgkin, linfoma distinto al de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del Intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la

231
233

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

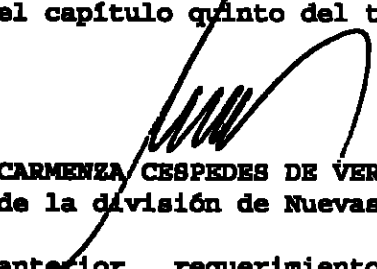
REFERENCIA	Radicación No.	6 96932
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/000671
	Fecha inicio fase nacional	26/10/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	JJ-13885

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. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 04 Dic. 2005
a alvarado