

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-037909-00000-0000

Fecha: 2013-02-25 16:20:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

13-037909

54. TÍTULO **“ANTICUERPOS CONTRA LA TWEAK
HUMANA Y USOS DE LOS MISMOS”**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07K 16/24**

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

DOMICILIO **BASILEA, SUIZA.**

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

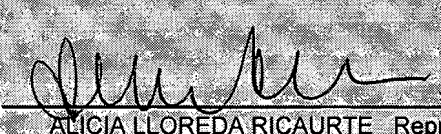
22. BOGOTÁ, D.C. **25 FEB 2013**

(FORMA P 10)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-037909-00000-0000 Fecha: 2013-02-25 16:20:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION /, Folios: 4
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2011/067070	Fecha 30/09/11
Publicación Internacional No.		WO 2012/045671 A1	Fecha 12/04/12
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION:		
"ANTICUERPOS CONTRA LA TWEAK HUMANA Y USOS DE LOS MISMOS"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07K 16/24			
5	(71) SOLICITANTE (S)	☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria	
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
4. F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Grenzacher Strasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Basilea	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Suiza
PAÍS DE RESIDENCIA		Suiza	
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. BAEHNER 2. KNOETGEN 3. NIEWOEHNER		Monika Hendrik Jens	Alemania
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Alemania		Muenchen Penzberg München	1. Slevogtstrasse 24, 81379 Muenchen, Alemania. 2. Agathe-Fleissner-Weg 16, 82377 Penzberg, Alemania. 3. Leuthener strasse 2a 81476 München, Alemania.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74)	☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO	
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P.53.215
DIRECCIÓN		Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Bogotá	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS		Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. OFICINA EUROPEA DE PATENTES		EP	10186536.8	10/10/05
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de Internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-0013671	Fecha 11-02-2013	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en castellano				
1. ☒ Descripción N° de folios:34		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 21		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 1		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☒ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
	Dependencia:	Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			Planilla:
Radicator:			

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-037909	0	
2			
3			
4			
5			
6	13-037909		
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

Hoja 4 anexo
FOLIO 3 ANEXO CD

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0013671
		Bogotá D.C., Febrero 11 de 2013 - 16:16:50

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495400861	11/02/2013	8.328.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00 500.000.00
			===== \$500.000.00 =====

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:  _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-037909- -00000-0000

Fecha: 2013-02-25 16:20:18
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 -

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571)

, Febrero 11 de 2013 - 16:16:53



No. 13-037909- -00000-0000

Fecha: 2013-02-25 16:20:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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

ANTICUERPOS CONTRA LA TWEAK HUMANA Y USOS DE LOS MISMOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Un anticuerpo que se fija sobre la TWEAK y se caracteriza porque como
5 dominio variable de cadena larga contiene una CDR3H elegida entre el grupo
formado por las SEQ ID NO: 8, 16 y 24 es útil para el tratamiento del cáncer o de
enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, enferme-
dades musculares, p.ej. la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, enfermedades
renales crónicas, enfermedades óseas, p.ej. la degeneración ósea en el mieloma
10 múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus y las lesiones vascu-
lares.

SECTOR: Industria Biotecnologica; anticuerpos útiles en el tratamiento de enfer-
15 medades autoinmunes.

20

25

ANTICUERPOS CONTRA LA TWEAK HUMANA Y USOS DE LOS MISMOS

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

Antecedentes de la invención

La TWEAK humana (UniProtKB O43508, inductora débil de la apoptosis relacionada con el TNF; SEQ ID NO: 60) es una proteína transmembrana de tipo II asociada a la superficie celular. La TWEAK se ha descrito en Chicheportiche, Y. y col., J. Biol. Chem. 272, 32401-32410, 1997; Marsters, S.A. y col., Curr. Biol. 8, 525-528, 1998; Lynch, C.N. y col., J. Biol. Chem. 274, 8455-8459, 1999. La forma activa de la TWEAK es un homotrímero soluble. Las TWEAK humana y murina presentan un 93% de identidad de secuencia en dominio de fijación al receptor. El receptor Fn14 de la TWEAK (proteína de 14 kDa inducible por el factor de crecimiento de fibroblastos) es una proteína transmembrana de tipo I de 129 aminoácidos, formada por un dominio único rico en cisteína en el dominio de fijación al ligando. La señalización de la TWEAK se realiza mediante la activación del mecanismo NF-KB. El mRNA de la TWEAK se expresa en una gran variedad de tejidos y se ha encontrado en la mayoría de órganos principales, por ejemplo el corazón, el cerebro, los músculos esqueléticos y el páncreas, tejidos relacionados con el sistema inmune, por ejemplo el bazo, los nódulos linfáticos y el timo. El mRNA de la Fn14 se ha detectado en el corazón, el cerebro, los pulmones, la placenta, en las células endoteliales vasculares y en las células de los músculos lisos. Los ratones "knockout" de TWEAK nula y Fn14 nulo son viables, sanos y fértiles y tienen más células asesinas naturales y despliegan una respuesta inflamatoria innata intensificada. La TWEAK interviene en la apoptosis, proliferación, angiogénesis, penumbra isquémica, edema cerebral, la esclerosis múltiple.

Los anticuerpos anti-TWEAK se han mencionado en los documentos WO 1998/005783, WO 2000/042073, WO 2003/086311, WO 2006/130429, WO 2006/130374, WO 2006/122187, WO 2006/089095, WO 2006/088890, WO 2006/052926.

5 Resumen de la invención

La invención se refiere a un anticuerpo que se une a la TWEAK humana, caracterizado porque como dominio variable de cadena larga contiene una región CDR3 (CDR3H) elegida entre el grupo formado por las SEQ ID NO: 8, 16 y 24.

La invención comprende una variante quimérica, humanizada o reducida
10 en el epítoto de células T de un anticuerpo que contiene una cadena corta variable de SEQ ID NO: 1 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 5, de un anticuerpo que contiene una cadena corta variable de SEQ ID NO: 9 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 13 o de un anticuerpo que contiene una cadena corta variable de SEQ ID NO: 17 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 21.

15 En una forma de ejecución, el anticuerpo se caracteriza por contener una CDR1H de SEQ ID NO: 6, una CDR2H de SEQ ID NO: 7 y una CDR3H de SEQ ID NO: 8.

En una forma de ejecución, el anticuerpo se caracteriza por contener una CDR1H de SEQ ID NO: 14, una CDR2H de SEQ ID NO: 15 y una CDR3H de
20 SEQ ID NO: 16.

En una forma de ejecución, el anticuerpo se caracteriza por contener una CDR1H de SEQ ID NO: 22, una CDR2H de SEQ ID NO: 23 y una CDR3H de SEQ ID NO: 24.

En una forma de ejecución, el anticuerpo se caracteriza por contener una
25 CDR1H de SEQ ID NO: 6, una CDR2H de SEQ ID NO: 7, una CDR3H de SEQ ID NO: 8 y una CDR1L de SEQ ID NO: 2, una CDR2L de SEQ ID NO: 3, una CDR3L de SEQ ID NO: 4.

En una forma de ejecución, el anticuerpo se caracteriza por contener una CDR1H de SEQ ID NO: 14, una CDR2H de SEQ ID NO: 15, una CDR3H de SEQ ID NO: 16 y una CDR1L de SEQ ID NO: 10, una CDR2L de SEQ ID NO: 11, una CDR3L de SEQ ID NO: 12.

5 En una forma de ejecución, el anticuerpo se caracteriza por contener una CDR1H de SEQ ID NO: 22, una CDR2H de SEQ ID NO: 23, una CDR3H de SEQ ID NO: 24 y una CDR1L de SEQ ID NO: 18, una CDR2L de SEQ ID NO: 19, una CDR3L de SEQ ID NO: 20.

10 En una forma de ejecución, el anticuerpo se caracteriza por contener como secuencia de dominio variable de cadena corta una secuencia elegida entre el grupo formado por las SEQ ID NO: 1, 9, 17, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 56 y 58.

15 En una forma de ejecución, el anticuerpo se caracteriza por contener como secuencia de dominio variable de cadena larga una secuencia elegida entre el grupo formado por las SEQ ID NO: 5, 13, 21, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 57 y 59.

20 En una forma de ejecución, el anticuerpo se caracteriza por contener como secuencia de dominio variable de cadena corta una secuencia elegida entre el grupo formado por las SEQ ID NO: 17, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36 y como secuencia de dominio variable de cadena larga una secuencia elegida entre el grupo formado por las SEQ ID NO: 21, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 y 48.

25 Es preferida una combinación de cadenas variables cortas y largas elegidas entre el grupo formado por: 1/5, 9/13, 17/21, 25/37, 26/38, 27/39, 28/40, 29/41, 30/42, 31/43, 32/44; 33/45, 34/46, 35/47; 36/48, 56/57, 58/59 (p.ej. 17/21 significa un anticuerpo que contiene una cadena corta variable de SEQ ID NO: 17 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 21).

Una forma de ejecución de la invención es un anticuerpo que se fija a la TWEAK humana, caracterizado porque contiene una CDR1H de SEQ ID NO: 6, una CDR2H de SEQ ID NO: 7, una CDR3H de SEQ ID NO: 8 y una CDR1L de SEQ ID NO: 2, una CDR2L de SEQ ID NO: 3, una CDR3L de SEQ ID NO: 4.

- 5 Una forma de ejecución de la invención es un anticuerpo que se fija a la TWEAK humana, caracterizado porque contiene una CDR1H de SEQ ID NO: 14, una CDR2H de SEQ ID NO: 15, una CDR3H de SEQ ID NO: 16 y una CDR1L de SEQ ID NO: 10, una CDR2L de SEQ ID NO: 11, una CDR3L de SEQ ID NO: 12.

- Una forma de ejecución de la invención es un anticuerpo que se fija a la
10 TWEAK humana, caracterizado porque contiene una CDR1H de SEQ ID NO: 22, una CDR2H de SEQ ID NO: 23, una CDR3H de SEQ ID NO: 24 y una CDR1L de SEQ ID NO: 18, una CDR2L de SEQ ID NO: 19, una CDR3L de SEQ ID NO: 20.

- Una forma de ejecución de la invención es un anticuerpo que se fija a la TWEAK humana, caracterizado porque contiene a) una cadena corta variable de
15 SEQ ID NO: 27 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 41, b) una cadena corta variable de SEQ ID NO: 27 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 44, c) una cadena corta variable de SEQ ID NO: 27 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 45, d), una cadena corta variable de SEQ ID NO: 26 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 47, e), una cadena corta variable de SEQ ID NO: 29
20 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 44, f), una cadena corta variable de SEQ ID NO: 31 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 45 o g) una cadena corta variable de SEQ ID NO: 29 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 41.

- Una forma de ejecución de la invención es un anticuerpo que se fija a la TWEAK humana, caracterizado porque contiene a) una cadena corta variable de
25 SEQ ID NO: 27 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 41, b) una cadena corta variable de SEQ ID NO: 27 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 44, c) una cadena corta variable de SEQ ID NO: 27 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 45, d) una cadena corta variable de SEQ ID NO: 26 y una cadena

larga variable de SEQ ID NO: 47, e) una cadena corta variable de SEQ ID NO: 29 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 44, f) una cadena corta variable de SEQ ID NO: 31 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 45, g) una cadena corta variable de SEQ ID NO: 29 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 41 o

5 h) una cadena corta variable de SEQ ID NO: 29 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 39.

Estos anticuerpos se denominan del modo siguiente en esta solicitud.

Anticuerpo	SEQ ID NO
27	27, 41
28	27, 44
29	27, 45
30	26, 47
31	29, 44
32	31, 45
33	29, 41
34	29, 39

Una forma de ejecución de la invención es un anticuerpo que se fija a la

10 TWEAK humana, caracterizado porque contiene una cadena corta variable de SEQ ID NO: 27 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 41, b) una cadena corta variable de SEQ ID NO: 27 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 45, c) una cadena corta variable de SEQ ID NO: 29 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 44, d) una cadena corta variable de SEQ ID NO: 29 y una cadena

15 larga variable de SEQ ID NO: 41 o e) una cadena corta variable de SEQ ID NO: 29 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 39.

En una forma de ejecución, el anticuerpo que se fija sobre la TWEAK y se caracteriza por las secuencias de aminoácidos y fragmentos de secuencias de aminoácidos mencionados anteriormente es el isotipo de la IgG1 humana, en una

20 forma de ejecución con las mutaciones L234A + L235A. En una forma de ejecu-

ción, el anticuerpo que se fija a la TWEAK y se caracteriza por las secuencias de aminoácidos y fragmentos de secuencias de aminoácidos mencionados anteriormente es el isotipo de la IgG4, con preferencia con las mutaciones S228P y L235E.

5 Un anticuerpo según la invención se une específicamente a la TWEAK humana y presenta con preferencia una vida media de un complejo entre la TWEAK murina soluble (aminoácidos 81-225 de la SEQ ID NO: 61) y el anticuerpo de 15 minutos o más a 25°C, medido en un ensayo Biacore y se une a la TWEAK murina e inhibe la interacción entre la TWEAK murina y el Fn14 con un
10 valor IC₅₀ de 4,9 ng/ml o inferior.

 Con preferencia, un anticuerpo según la invención presenta una vida media de un complejo entre la TWEAK humana soluble (aminoácidos 99-249 de SEQ ID NO: 60) y el anticuerpo de 100 minutos o más, con preferencia de 110 minutos o más a 25°C, medida en un ensayo Biacore. Los anticuerpos anti-TWEAK que
15 presentan esta vida son especialmente preferidos para el uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, las enfermedades musculares, p.ej. la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, las enfermedades renales crónicas, las enfermedades óseas, p.ej. la degeneración ósea en el mieloma múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus y las
20 lesiones vasculares.

 Con preferencia, un anticuerpo según la invención inhibe la interacción entre la TWEAK humana y el Fn14 con un valor IC₅₀ de 3,5 ng/ml o inferior, con preferencia 2,5 ng/ml o inferior. Tal como se emplea aquí, IC₅₀ significa la cantidad de anticuerpo que bloquea el 50% de la interacción entre la TWEAK humana
25 y el Fn14.

 El anticuerpo es en una forma de ejecución del isotipo de la IgG1 humana, en una forma de ejecución con las mutaciones L234A + L235A. En una forma de ejecución, el anticuerpo según la invención es del isotipo de la IgG4 humana, con

preferencia con las mutaciones S228P y L235E. Con preferencia, el anticuerpo es un anticuerpo humano o humanizado.

Otra forma de ejecución de la invención es una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo según la invención.

5 Otra forma de ejecución de la invención es el uso de un anticuerpo según la invención para la fabricación de una composición farmacéutica.

Otra forma de ejecución de la invención es un anticuerpo según la invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer, las enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, las
10 enfermedades musculares, p.ej. la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, las enfermedades renales crónicas, las enfermedades óseas, p.ej. la degeneración ósea en el mieloma múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus y las lesiones vasculares.

Otra forma de ejecución de la invención es un anticuerpo según la invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, las enfermedades musculares, p.ej. la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, las enfermedades renales crónicas, las enfermedades óseas, p.ej. la degeneración ósea en el mieloma múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus y las lesiones
15 20 vasculares.

Otra forma de ejecución de la invención es un anticuerpo según la invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un cáncer de colon, de pulmón o de páncreas.

Otra forma de ejecución de la invención es el uso de un anticuerpo según
25 la invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer, las enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, las enfermedades musculares, p.ej. la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, las enfermedades renales crónicas, las enfermedades óseas, p.ej. la degeneración

ósea en el mieloma múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus y las lesiones vasculares.

Otra forma de ejecución de la invención es el uso de un anticuerpo según la invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, las enfermedades musculares, p.ej. la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, las enfermedades renales crónicas, las enfermedades óseas, p.ej. la degeneración ósea en el mieloma múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus y las lesiones vasculares.

10 Otra forma de ejecución de la invención es el uso de un anticuerpo según la invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un cáncer de colon, de pulmón o de páncreas.

Otra forma de ejecución de la invención es un ácido nucleico que codifica a un anticuerpo según la invención.

15 Otra forma de ejecución de la invención un ácido nucleico que codifica un dominio variable de cadena larga y/o un dominio variable de cadena corta de un anticuerpo según la invención.

La invención proporciona además vectores de expresión que contienen el ácido nucleico según la invención, capaces de expresar dicho ácido nucleico en una célula hospedante procariota o eucariota y células hospedantes que contienen tales vectores para la producción recombinante de dicho anticuerpo.

La invención comprende además una célula hospedante procariota o eucariota que contiene un vector según la invención.

La invención comprende además un método para la producción de un anticuerpo humano o humanizado recombinante según la invención, caracterizado porque expresa un ácido nucleico según la invención en una célula hospedante procariota o eucariota y para la recuperación de dicho anticuerpo de dicha célula

o del líquido sobrenadante del cultivo celular. La invención comprende además el anticuerpo que puede obtenerse por un método recombinante de este tipo.

Los anticuerpos según la invención aportan beneficios a los pacientes que necesitan la terapia dirigida a la TWEAK. Los anticuerpos según la invención tie-
5 nen propiedades nuevas e inventivas, que aportan beneficios a un paciente que sufra una enfermedad cancerosa, en especial que sufra un cáncer de colon, de pulmón o de páncreas, o que sufra enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, enfermedades musculares, p.ej. la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, enfermedades renales crónicas, enfermedades óseas, p.ej. la
10 degeneración ósea en el mieloma múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus y las lesiones vasculares.

La invención proporciona además un método para tratar un paciente que sufra un cáncer, en especial un cáncer de colon, de pulmón o de páncreas, o enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, enfermeda-
15 des musculares, p.ej. la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, enfermedades renales crónicas, enfermedades óseas, p.ej. la degeneración ósea en el mieloma múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus y las lesiones vasculares, que consiste en administrar al paciente, al que se ha diagnosticado que padece dicha enfermedad (y por consiguiente que necesita una terapia de este
20 tipo) una cantidad eficaz de un anticuerpo según la invención que se fije sobre la TWEAK. El anticuerpo se administra con preferencia en una composición farmacéutica.

Otra forma de ejecución de la invención es un método para el tratamiento de un paciente que sufra un cáncer, en especial un cáncer de colon, de pulmón o
25 de páncreas o sufra enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, enfermedades musculares, p.ej. la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, enfermedades renales crónicas, enfermedades óseas, p.ej. la degeneración ósea en el mieloma múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por

lupus y las lesiones vasculares, caracterizado porque se administra al paciente un anticuerpo según la invención.

La invención comprende además el uso de un anticuerpo según la invención para el tratamiento de un paciente que sufra un cáncer, especialmente un
5 cáncer de colon, de pulmón o de páncreas o sufra enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, enfermedades musculares, p.ej. la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, enfermedades renales crónicas, enfermedades óseas, p.ej. la degeneración ósea en el mieloma múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus y las lesiones vasculares y para la fabricación de
10 una composición farmacéutica según la invención. La invención comprende además un método para la fabricación de una composición farmacéutica según la invención.

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

La invención proporciona además una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo según la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una forma de ejecución, la composición farmacéutica puede envasarse en un artículo fabricado o en un kit.

20 Breve descripción de las figuras

Figura 1: inhibición con anticuerpos según la invención de la artritis inducida por colágeno, un modelo murino de la artritis reumatoide.

Descripción detallada de la invención

El término “anticuerpo” abarca las diversas formas de estructuras de anti-
25 cuerpo, incluidos, pero sin limitarse a ellos: los anticuerpos de longitud completa, los anticuerpos biespecíficos y los fragmentos de anticuerpos. Los anticuerpos según la invención son con preferencia anticuerpos humanizados, anticuerpos quimé-

ricos u otros anticuerpos de ingeniería genética, en el supuesto de que conserven las propiedades características según la invención.

Los “fragmentos de anticuerpo” abarcan una porción del anticuerpo de longitud completa, con preferencia el dominio variable del mismo, o por lo menos su sitio de unión al antígeno. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen a los díacuerpos, las moléculas de anticuerpo de cadena simple y los anticuerpos multiespecíficos formados con fragmentos de anticuerpo. Los anticuerpos scFv se han descrito, p.ej. en Huston, J.S., *Methods in Enzymol.* 203, 46-88, 1991. Además, los fragmentos de anticuerpo comprenden polipéptidos de cadena simple, que tienen las características de un dominio V_H , a saber, de ser capaces de ensamblarse con un dominio V_L , o de un dominio V_L para unirse a la TWEAK, a saber, de ser capaces de ensamblarse con un dominio V_H para formar un sitio de unión funcional al antígeno.

Los términos “anticuerpo monoclonal” o “composición de anticuerpo monoclonal” se emplean aquí para indicar una preparación de moléculas de anticuerpo que tienen una composición única de aminoácidos.

El término “anticuerpo humanizado” indica los anticuerpos, cuya estructura y/o “regiones determinantes de complementariedad” (CDR) se han modificado para que incluyan la CDR de una inmunoglobulina de diferentes especies, si se compara con la inmunoglobulina original. En una forma preferida de ejecución se injerta la CDR de conejo a la región de estructura de un anticuerpo humano para preparar el “anticuerpo humanizado”. Véase, p.ej., Riechmann, L. y col., *Nature* 332, 323-327, 1988; y Neuberger, M.S. y col., *Nature* 314, 268-270, 1985.

El término “anticuerpo quimérico” indica un anticuerpo monoclonal que contiene una región variable, es decir, una región de fijación, de una fuente o especie y por lo menos una porción de una región constante derivada de una fuente o especie diferente, que se obtiene habitualmente por técnicas de DNA recombinante. Son especialmente preferidos los anticuerpos quiméricos que tienen una

región variable murina y una región constante humana. Tales anticuerpos quiméricos murino/humanos son el producto de genes de inmunoglobulina expresada que contienen segmentos de DNA que codifican a las regiones variables de inmunoglobulina murina y segmentos de DNA que codifican a las regiones constantes de inmunoglobulina humana. Otras formas de “anticuerpos quiméricos” abarcados por la presente invención son aquellas, en las que la clase o subclase se ha modificado o cambiado con respecto a la del anticuerpo original. Tales anticuerpos “quiméricos” se denominan también “anticuerpos de clase modificada”. Los métodos para la obtención de anticuerpos quiméricos incluyen las técnicas convencio-
5 nales de DNA recombinante y las técnicas de transfección genética, ahora ya bien conocidas en la técnica (véase, p.ej. Morrison, S.L. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 6851-6855, 1984; y las patentes US-5,202,238 y US-5,204,244).

El término “anticuerpo reducido en el epítipo de células T” indica los anticuerpos, que se han modificado para eliminar o reducir la inmunogenicidad eliminando los epítopes de las células T humanas (secuencias peptídicas dentro de las proteínas que tienen la capacidad de unirse a las moléculas de la clase II MHC). Son este método se identifican las interacciones entre las cadenas laterales de aminoácidos del péptido y las bolsas específicas de fijación, que tienen el surco de fijación de la clase II MHC. Las regiones inmunogénicas identificadas se mutan
15 para eliminar la inmunogenicidad. Tales métodos se han descrito en general p.ej. en el documento WO 98/52976.

Los términos “anticuerpo anti-TWEAK” y “un anticuerpo que se une específicamente a la TWEAK” según la invención indican un anticuerpo que se capaz de fijarse sobre la TWEAK con una afinidad suficiente para que el anticuerpo sea
25 útil como agente terapéutico en la acción dirigida contra la TWEAK según la invención. Un anticuerpo que se fija específicamente sobre la TWEAK tiene una constante de disociación (Kd) de 10^{-9} M o inferior, p.ej. de 10^{-9} M a 10^{-13} M.

El “dominio variable” (dominio variable de una cadena corta (V_L), dominio variable de una cadena larga (V_H)) se emplea aquí para indicar cada uno de los pares de dominios de cadena corta y de cadena larga que intervienen directamente en la fijación del anticuerpo sobre el antígeno.

5 Los dominios variables de cadena larga y corta tienen la misma estructura general y cada dominio consta de cuatro regiones estructurales (framework, FR), cuyas secuencias están ampliamente conservadas, conectadas a tres “regiones hipervariables” (o regiones determinantes de complementariedad, CDR). Las regiones estructurales adoptan una configuración de lámina β y las CDR pueden
10 formar bucles que conectan con la estructura de lámina β . Las CDR de cada cadena se mantienen en su estructura tridimensional gracias a las regiones estructurales y junto con las CDR de la otra cadena forman el sitio de fijación sobre el antígeno. Las regiones CDR3 de cadena larga y corta del anticuerpo desempeñan un papel especialmente importante en la especificidad/afinidad de fijación de los
15 anticuerpos según la invención y por ello constituyen otro objeto de la invención.

El término “porción de un anticuerpo que se fija sobre el antígeno” se emplea aquí para indicar los restos aminoácido de un anticuerpo que intervienen en la fijación sobre el antígeno. La porción de un anticuerpo que se fija sobre el antígeno consta de restos aminoácido de las “regiones determinantes de complementariedad” o “CDR”. Las regiones “estructurales” o “FR” son aquellas regiones de
20 dominio variable distintas de los restos de región hipervariable ya definidos previamente. Por consiguiente, los dominios variables de cadena corta y larga de un anticuerpo contienen desde el extremo N al C de los dominios FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4. En especial, la CDR3 de cadena larga es la región que
25 contribuye en mayor medida a la fijación sobre el antígeno y define las propiedades del anticuerpo. Las regiones CDR y FR se determinan con arreglo a la definición estándar de Kabat y col., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ª

ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991) y/o los restos de un “bucle hipervariable”.

El término “CDR1H” indica la región CDR1 de la región variable de cadena larga calculada con arreglo a Kabat. CDR2L, CDR3H, etc. indican las regiones correspondientes de la cadena larga (H) o de la cadena corta (L). Por ejemplo, un anticuerpo caracterizado porque contiene una CDR1H de SEQ ID NO: 6 significa que el anticuerpo contiene esta secuencia de aminoácidos en forma de región CDR1 de cadena larga variable CDR1 en su cadena larga variable. Por ejemplo, un anticuerpo caracterizado porque contiene una CDR1H de SEQ ID NO: 6, una CDR2H de SEQ ID NO: 7, una CDR3H de SEQ ID NO: 8 significa que el anticuerpo contiene en su cadena larga como secuencia de CDR1 la SEQ ID NO: 6, como secuencia de CDR2 la SEQ ID NO: 7 y como secuencia de CDR3 la SEQ ID NO: 8.

Los términos “ácido nucleico” o “molécula de ácido nucleico” se emplean aquí para incluir las moléculas de DNA y las moléculas de RNA. Una molécula de ácido nucleico puede ser de hebra simple o de doble hebra, pero con preferencia será un DNA de doble hebra.

El término “aminoácido” se emplea en esta solicitud para indicar un grupo de ácidos α -aminocarboxílicos de origen natural, formado por la alanina (código de tres letras: ala, código de una letra: A), arginina (arg, R), asparagina (asn, N), ácido aspártico (asp, D), cisteína (cys, C), glutamina (gln, Q), ácido glutámico (glu, E), glicina (gly, G), histidina (his, H), isoleucina (ile, I), leucina (leu, L), lisina (lys, K), metionina (met, M), fenilalanina (phe, F), prolina (pro, P), serina (ser, S), treonina (thr, T), triptófano (trp, W), tirosina (tyr, Y) y valina (val, V).

Un ácido nucleico es “unido operativamente” cuando está situado en relación funcional con otro ácido nucleico. Por ejemplo, el DNA de una presecuencia o de un líder secretorio es unido operativamente al DNA de un polipéptido, si se expresa como preproteína que participa en la secreción del polipéptido; un promo-

tor o intensificador está unido operativamente a una secuencia codificadora, si efectúa la transcripción de la secuencia; o un sitio de unión a un ribosoma está unido operativamente a una secuencia codificadora, si está posicionado de modo que facilite la traducción. En general, “unido operativamente” significa que las
5 secuencias de DNA que se van a unir son colineales y, en el caso de líder secretorio, que son contiguas y dentro del marco de lectura. Sin embargo, los intensificadores no tienen porqué ser contiguos. La unión se realiza por ligación en los sitios de restricción adecuados. Si no existen tales sitios, entonces se emplean adaptadores oligonucleótidos sintéticos o engarces con arreglo a la práctica convencional.
10

Las expresiones “célula”, “línea celular” y “cultivo celular” se emplean aquí de modo indistinto y estos términos incluyen las progenies. Por lo tanto, los términos “transformantes” y “células transformadas” incluyen las células que son objeto primario y los cultivos derivados de las mismas, con independencia del número de
15 transferencia. Se da también por supuesto que toda la progenie no necesariamente tiene que ser idéntica en su contenido de DNA, debido a las mutaciones deliberadas o inadvertidas. Se incluye la progenie variante que tiene la misma función o la misma actividad biológica, después de explorarse en las células originalmente transformadas.

20 La “parte Fc” de un anticuerpo no participa directamente en la fijación sobre un antígeno, pero posee varias funciones efectoras. Una “parte Fc de un anticuerpo” es un término que los expertos conocen bien y se define en base a la descomposición de anticuerpos con papaína. En función de la secuencia de aminoácidos de la región constante de sus cadenas largas, los anticuerpos se dividen
25 en los subgrupos: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM y varios de ellos pueden dividirse a su vez en subgrupos (isotipos; las expresiones “isotipo” y “subgrupo” se emplean aquí indistintamente), por ejemplo el IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, IgA1 e IgA2. Con arreglo a las regiones constantes de cadena larga, los diferentes grupos de inmu-

noglobulinas se denominan α , δ , ϵ , γ y μ , respectivamente. La parte Fc de un anticuerpo no interviene directamente en la ADCC (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo) ni en la CDC (citotoxicidad dependiente de complemento) basadas en la activación de complemento, fijación sobre el C1q y fijación sobre el receptor de Fc. La activación de complemento (CDC) se inicia uniendo el factor de complemento C1q a la parte Fc de la mayor parte de subgrupos de anticuerpos IgG. La influencia de un anticuerpo en el sistema de complemento depende de ciertas condiciones, mientras que la fijación sobre el C1q se realiza gracias a sitios de fijación definidos existentes en la parte Fc. Estos sitios de fijación son conocidos en la técnica y se han descrito p.ej. en Boackle, R.J. y col., Nature 282, 742-743, 1979; Lukas, T.J. y col., J. Immunol. 127, 2555-2560, 1981; Brunhouse, R. y Cebra, J.J., Mol. Immunol. 16, 907-917, 1979; Burton, D.R. y col., Nature 288, 338-344, 1980; Thommesen, J.E. y col., Mol. Immunol. 37, 995-1004, 2000; Idusogie, E.E. y col., J. Immunol. 164, 4178-4184, 2000; Hezareh, M. y col., J. Virology 75, 12161-12168, 2001; Morgan, A. y col., Immunology 86, 319-324, 1995; EP 0307434. Tales sitios de fijación son p.ej. L234, L235, D270, N297, E318, K320, K322, P331 y P329 (numeración con arreglo al índice EU de Kabat, E.A., ver más abajo). Los anticuerpos de los subgrupos IgG1, IgG2 y IgG3 normalmente presentan activación de complemento y fijación sobre el C1q y C3, mientras que el IgG4 no activa el sistema de complemento y no se une al C1q ni al C3.

En una forma de ejecución, el anticuerpo según la invención contiene una parte Fc derivada de origen humano y con preferencia todas las demás partes de las regiones constantes humanas. Tal como se emplea aquí, el término "parte Fc derivada de origen humano" indica una parte Fc que es una parte Fc de un anticuerpo humano de los subgrupos IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4, con preferencia una parte Fc del subgrupo IgG1 humano, una parte Fc mutada del subgrupo IgG1 humano (con preferencia con una mutación en L234A + L235A), una parte Fc del

subgrupo IgG4 humano o una parte Fc mutada del subgrupo IgG4 humano (con preferencia con una mutación en S228P y L235E). Son especialmente preferidas las regiones constantes de cadena larga humanas del subgrupo IgG1 humano que tienen la SEQ ID NO: 51 ó SEQ ID NO: 52 (subgrupo IgG1 humano), SEQ ID
5 NO: 53 (del subgrupo IgG1 humano con las mutaciones L234A y L235A), SEQ ID NO: 54 (del subgrupo IgG4 humano) o de la SEQ ID NO: 55 (del subgrupo IgG4 humano con las mutaciones S228P y L235E).

Con preferencia, el anticuerpo según la invención es del subgrupo IgG1 humano o de un subgrupo IgG4 humano. En una forma de ejecución, el anticuerpo según la invención es del subgrupo IgG1 humano. En una forma de ejecución,
10 el anticuerpo de la invención es del subgrupo IgG4 humano.

El anticuerpo de la invención se caracteriza porque las cadenas constantes son de origen humano. Estas cadenas constantes son bien conocidas en el estado de la técnica y se han descrito p.ej. en Kabat (véase, p.ej. Johnson, G. y
15 Wu, T.T., Nucleic Acids Res. 28, 214-218, 2000). Por ejemplo, una región constante de cadena larga humana útil comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52 ó 28. Por ejemplo, una región constante de cadena corta humana útil comprende una secuencia de aminoácidos de una región constante de cadena corta kappa de la SEQ ID NO: 49. Es preferido además que el anti-
20 cuerpo tenga por origen el conejo y comprenda el marco de secuencia de variable de anticuerpo de un anticuerpo de conejo según Kabat (véase p.ej. Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, E.A. y col., 5ª edición, DIANE Publishing (1992)).

La invención proporciona también un método de tratamiento de un paciente
25 te que necesite esta terapia, caracterizado por administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo según la invención.

La invención proporciona también el uso de un anticuerpo según la invención con fines terapéuticos.

La invención proporciona el uso de un anticuerpo según la invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer, en especial del cáncer de colon, de pulmón o de páncreas o al tratamiento de enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, enfermedades musculares, p.ej. la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, enfermedades renales crónicas, enfermedades óseas, p.ej. la degeneración ósea en el mieloma múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus y las lesiones vasculares.

La invención proporciona el uso de un anticuerpo según la invención para el tratamiento del cáncer o de enfermedades inflamatorias, con preferencia para el tratamiento del cáncer de colon, de pulmón o de páncreas o para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, enfermedades musculares, p.ej. la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, enfermedades renales crónicas, enfermedades óseas, p.ej. la degeneración ósea en el mieloma múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus y las lesiones vasculares.

Otra forma de ejecución de la invención es un método para la producción de un anticuerpo contra la TWEAK, caracterizado porque la secuencia del ácido nucleico que codifica a la cadena larga del anticuerpo según la invención y el ácido nucleico que codifica la cadena corta de dicho anticuerpo se insertan en uno o dos vectores de expresión, dichos vectores de expresión se insertan en una célula hospedante eucariota, el anticuerpo codificado se expresa y se recupera de la célula hospedante o del líquido sobrenadante del cultivo celular.

Los anticuerpos según la invención se producen con preferencia por métodos recombinantes. Estos métodos son ampliamente conocidos en el estado de la técnica y comprenden la expresión de proteínas en células procariotas y eucariotas con el posterior aislamiento del polipéptido del anticuerpo y normalmente la purificación que conduce a una pureza farmacéuticamente aceptable. Para la expresión de proteínas se insertan los ácidos nucleicos que codifican a las cade-

nas corta y larga o fragmentos de las mismas en vectores de expresión por método estándar. La expresión se realiza en células hospedantes procariotas o eucariotas apropiadas, por ejemplo las células CHO, las células NS0, las células SP2/0, las células HEK293, las células COS, la levadura o células de *E. coli* y se recupera el anticuerpo de las células (o del líquido sobrenadante o después de la lisis de las células).

La producción recombinante de anticuerpos se ha descrito por ejemplo en los artículos de revisión de Makrides, S.C., *Protein Expr. Purif.* 17, 183-202, 1999; Geisse, S. y col., *Protein Expr. Purif.* 8, 271-282, 1996; Kaufman, R.J., *Mol. Biotechnol.* 16, 151-160, 2000; Werner, R.G., *Drug Res.* 48, 870-880, 1998.

Los anticuerpos pueden estar presentes en células enteras, en el lisado celular o en forma parcial o sustancialmente pura. La purificación se realiza con el fin de eliminar otros componentes celulares u otros contaminantes, p.ej., otros ácidos nucleicos o proteínas celulares, por métodos estándar (véase Ausubel, F. y col. (coord.), *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing y Wiley Interscience, Nueva York, 1987).

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

De modo conveniente, los anticuerpos monoclonales se separan del medio de cultivo por procedimientos convencionales de purificación de inmunoglobu-

linas, por ejemplo, cromatografía de proteínas a través de A-Sepharose, hidroxilapatita, electroforesis a través de gel, diálisis o cromatografía de afinidad. El DNA y el RNA que codifican a los anticuerpos monoclonales se aíslan fácilmente y se secuencian aplicando procedimientos convencionales. Las células de hibridoma
5 pueden servir como fuentes de dichos DNA y RNA. Una vez aislado, el DNA puede insertarse en vectores de expresión, que después se transfectan a las células hospedantes, por ejemplo células HEK 293, células CHO o células de mieloma, que de otro modo no producen la proteína de la inmunoglobulina, para sintetizar los anticuerpos monoclonales recombinantes en las células hospedantes.

10 Las moléculas de ácido nucleico que codifican a las variantes de secuencias de aminoácidos del anticuerpo anti-pS422 se obtienen por un gran número de métodos ya conocidos de la técnica. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a: el aislamiento de una fuente natural (en el caso de variantes de secuencias de aminoácidos de origen natural) o la preparación por mutagénesis mediada por
15 oligonucleótidos (o dirigida a un sitio), mutagénesis por PCR y la mutagénesis de cassette de una variante preparada anteriormente o de una versión no variante del anticuerpo anti-TWEAK humanizado.

Los dominios variables de cadena larga y corta según la invención se combinan con secuencias de promotor, inicio de traducción, región constante,
20 región 3' sin traducir, poliadenilación y terminación de transcripción, para formar los constructos de vectores de expresión. Los constructos de expresión de cadena larga y corta pueden combinarse en un solo vector, co-transfectarse, transfectarse en serie o transfectarse por separado a células hospedantes, que después se fusionan para formar una célula hospedante individual que expresa ambas
25 cadenas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición, p.ej. una composición farmacéutica, que contiene un anticuerpo o una combinación de

anticuerpos monoclonales, o la porción de los mismos que se une al antígeno, de la presente invención, formulados con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Tal como se emplea aquí, “vehículo farmacéuticamente aceptable” incluye todos disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y agentes que retrasan la absorción/resorción y similares, que son fisiológicamente compatibles. Con preferencia, el vehículo es idóneo para la inyección o la infusión.

Una composición de la presente invención puede administrarse por una gran variedad de métodos ya conocidos en la técnica. Los expertos podrán entender fácilmente que la vía y/o el modo de administración pueden variar en función de los resultados deseados.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen las soluciones o dispersiones acuosas estériles y los polvos estériles para la fabricación de soluciones o dispersiones estériles inyectables. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas ya es conocido en la técnica. Además del agua, el vehículo puede ser, por ejemplo, una solución salina tamponada isotónica.

Con independencia de la vía de administración elegida, los compuestos de la presente invención, que pueden utilizarse en una forma hidratada apropiada y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formula en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales, que los expertos ya conocen.

Los niveles actuales de dosificación de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse con el fin de obtener una cantidad de ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración concretos, sin que sean tóxicos para el paciente (cantidad eficaz). El nivel de dosificación elegido dependerá de un gran número de factores farmacocinéticos,

incluida la actividad de las composiciones concretas de la presente invención que se emplean, o del éster, de la sal o de la amida de los mismos, de la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto concreto que se emplee, de otros fármacos, compuestos y/o materiales empleados en combinación con las composiciones concretas que se empleen, la edad, el
5 sexo, el peso, el estado general de salud y el historial médico previo del paciente a tratar y factores similares, bien conocidos en medicina.

La invención proporciona el uso de los anticuerpos según la invención para el tratamiento de un paciente que sufra un cáncer, en especial un cáncer de
10 colon, de pulmón o de páncreas o sufra enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, enfermedades musculares, p.ej. la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, enfermedades renales crónicas, enfermedades óseas, p.ej. la degeneración ósea en el mieloma múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus y las lesiones vasculares.

15 La invención proporciona también un método para el tratamiento de un paciente que sufra este tipo de enfermedades.

La invención proporciona además un método para la fabricación de una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo según la invención junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y el uso del anticuerpo según la
20 invención para dicho método.

La invención proporciona además el uso de un anticuerpo según la invención en una cantidad eficaz para fabricar un agente farmacéutico, con preferencia junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, destinado al tratamiento de un paciente que sufra un cáncer, en especial un cáncer de colon, de pulmón o de
25 páncreas o que sufra enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, enfermedades musculares, p.ej. la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, enfermedades renales crónicas, enfermedades óseas, p.ej. la degenera-

ción ósea en el mieloma múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus y las lesiones vasculares.

La invención proporciona también el uso de un anticuerpo según la invención en una cantidad eficaz para la fabricación de un agente farmacéutico, con preferencia junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, destinado al tratamiento de un paciente que sufra un cáncer, en especial un cáncer de colon, de pulmón o de páncreas o que sufra enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, enfermedades musculares, p.ej. la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, enfermedades renales crónicas, enfermedades óseas, p.ej. la degeneración ósea en el mieloma múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus y las lesiones vasculares.

Descripción de las secuencias

Tabla 1

Anticuerpo 301

dominio variable de de cadena corta (VL) de conejo	SEQ ID NO: 1
CDR1L	SEQ ID NO: 2
CDR2L	SEQ ID NO: 3
CDR3L	SEQ ID NO: 4
dominio variable de cadena larga (VH) de conejo	SEQ ID NO: 5
CDR1H	SEQ ID NO: 6
CDR2H	SEQ ID NO: 7
CDR3H	SEQ ID NO: 8
cadena corta quimérica 301	SEQ ID NO: 56
cadena larga quimérica 301	SEQ ID NO: 57

Tabla 2

Anticuerpo 304

dominio variable de cadena corta (VL) de conejo	SEQ ID NO: 9
CDR1L	SEQ ID NO: 10
CDR2L	SEQ ID NO: 11

CDR3L	SEQ ID NO: 12
dominio variable de cadena larga (VH) de conejo	SEQ ID NO: 13
CDR1H	SEQ ID NO: 14
CDR2H	SEQ ID NO: 15
CDR3H	SEQ ID NO: 16
cadena corta quimérica 304	SEQ ID NO: 58
cadena larga quimérica 304	SEQ ID NO: 59

Tabla 3

Anticuerpo 305

dominio variable de cadena corta (VL) de conejo	SEQ ID NO: 17
CDR1L	SEQ ID NO: 18
CDR2L	SEQ ID NO: 19
CDR3L	SEQ ID NO: 20
dominio variable de cadena larga (VH) de conejo	SEQ ID NO: 21
CDR1H	SEQ ID NO: 22
CDR2H	SEQ ID NO: 23
CDR3H	SEQ ID NO: 24
cadena corta quimérica 305	SEQ ID NO: 25
variante humanizada de VL, 305-LC1	SEQ ID NO: 26
variante humanizada de VL, 305-LC2	SEQ ID NO: 27
variante humanizada de VL, 305-LC3	SEQ ID NO: 28
variante humanizada de VL, 305-LC4	SEQ ID NO: 29
variante humanizada de VL, 305-LC5	SEQ ID NO: 30
variante humanizada de VL, 305-LC6	SEQ ID NO: 31
variante humanizada de VL, 305-LC7	SEQ ID NO: 32
variante humanizada de VL, 305-LC8	SEQ ID NO: 33
variante humanizada de VL, 305-LC9	SEQ ID NO: 34
variante humanizada de VL, 305-LC10	SEQ ID NO: 35
variante humanizada de VL, 305-LC11	SEQ ID NO: 36
cadena larga quimérica 305	SEQ ID NO: 37
variante humanizada de VH, 305-HC1	SEQ ID NO: 38
variante humanizada de VH, 305-HC2	SEQ ID NO: 39

variante humanizada de VH, 305-HC3	SEQ ID NO: 40
variante humanizada de VH, 305-HC4	SEQ ID NO: 41
variante humanizada de VH, 305-HC5	SEQ ID NO: 42
variante humanizada de VH, 305-HC6	SEQ ID NO: 43
variante humanizada de VH, 305-HC7	SEQ ID NO: 44
variante humanizada de VH, 305-HC8	SEQ ID NO: 45
variante humanizada de VH, 305-HC9	SEQ ID NO: 46
variante humanizada de VH, 305-HC10	SEQ ID NO: 47
variante humanizada de VH, 305-HC11	SEQ ID NO: 48

Tabla 4a

Regiones constantes humanas

cadena corta kappa humana	SEQ ID NO: 49
cadena corta lambda humana	SEQ ID NO: 50
IgG1 humana (alotipo caucasiano)	SEQ ID NO: 51
IgG1 humana (alotipo afroamericano)	SEQ ID NO: 52
IgG1 mutante LALA humana (alotipo caucasiano)	SEQ ID NO: 53
IgG4 humana	SEQ ID NO: 54
IgG4 mutante SPLE humana	SEQ ID NO: 55

Tabla 4b

TWEAK humana y murina

TWEAK humana	SEQ ID NO: 60
TWEAK murina	SEQ ID NO: 61

5 Los ejemplos y listado de secuencias que siguen se proporcionan para facilitar la comprensión de la presente invención, cuyo verdadero alcance se define en las reivindicaciones anexas. Se da por supuesto que pueden introducirse modificaciones en los procedimientos descritos sin apartarse del espíritu de la invención.

10

Ejemplo 1

Descripción de la inmunización

Inmunización de conejos con TWEAK humana/murina

Se inmunizan conejos blancos de Nueva Zelanda (*Oryctolagus cuniculus*) con 400 µg de TWEAK humana recombinante en el día 0 con adyuvante de Freund completo, con 200 µg de TWEAK humana en los días 21, 43 y 65 con adyuvante de Freund incompleto y con 200 µg de TWEAK murina el día 85 con adyuvante de Freund incompleto. Todas las inmunizaciones se realizan por vía subcutánea en varios sitios. Se preparan los sueros en los días 77 y 98 para determinar su concentración. La dosis de refuerzo final se inyecta por vía intravenosa de 200 µg de TWEAK humana soluble y 200 µg de TWEAK murina soluble y se seleccionan los anticuerpos en base a su capacidad para fijarse sobre la TWEAK humana y murina (ejemplo 2), se neutraliza la interacción TWEAK-Fn14 humana y murina (ejemplos 4 y 5) y se inhibe la secreción de la IL8 (ejemplo 6). Se investiga además la vida media del complejo anticuerpo-TWEAK (ejemplo 3). Se determina la eficacia anti-tumoral del anticuerpo en modelos de injerto ajeno (xenograft) de B16BL6 (melanoma murino; sublínea pulmonar metastásica de B16), SJSA (osteosarcoma, ATCC CRL-2098) y HCT-116 (colon, ATCC CCL-247).

Ejemplo 2

Fijación sobre la TWEAK humana y murina (ELISA)

Se determina la fijación de los anticuerpos anti-TWEAK sobre la TWEAK humana y murina mediante un ensayo ELISA. Se inmovilizan las TWEAK humana y murina recombinantes en una placa Nunc Maxisorp de 384 hoyos a razón de 1 µg/ml, 25 µl/hoyo, en tampón de recubrimiento de carbonato 0,5 M, de pH 9,5, por incubación a 2-8°C durante una noche. Se bloquea la placa con PBS/1% de BSA a temperatura ambiente durante 1 h, después se lava dos veces (Tween® 20 al 0,1% en PBS) y se incuba con anticuerpos anti-TWEAK de diferentes concentraciones en tampón de bloqueo o con líquidos sobrenadantes de hibridoma de dichos anticuerpos a temperatura ambiente durante 1 h. Después de cuatro lavados más se detectan los anticuerpos con un anticuerpo anti-conejo-HRP diluido

1:5000 en tampón de bloqueo, a temperatura ambiente durante 1 h. Se revela la señal por adición de ABTS® (Roche Diagnostics GmbH) durante 10-30 minutos después de haber realizado otros cuatro pasos de lavado. Se lee la absorbancia a 405 nm.

5 Ejemplo 3

Determinación de la vida media del complejo anticuerpo-TWEAK realizando un ensayo Biacore

Se emplea un instrumento Biacore 2000 con un sensor de Biacore recubierto con estreptavidina montado en el sistema. Se emplea el tampón del sistema

10 HBS-ET (10 mM HEPES de pH 7,4, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,05% de Tween® 20) con un caudal de 100 µl/min. El tampón de la muestra es el tampón del sistema. Se inmovilizan la TWEAK humana soluble biotinilada (aminoácidos 99-249 de la SEQ ID NO: 60) y la TWEAK murina soluble biotinilada (aminoácidos 81-225 de la SEQ ID NO: 61) sobre diferentes celdillas de flujo en un sensor SA

15 con 150 RU cada una. Se emplea como celdilla de referencia en blanco una celdilla de flujo FC1. Se inyecta cada anticuerpo en el sistema en forma de analito en una concentración de 100 nM con un caudal de 100 µl/min durante un tiempo de asociación de 2 min. Se hace el seguimiento de la disociación de los inmunocomplejos durante 5 min. Se lava la superficie del sensor con HBS-ET durante 10

20 segundos y se regenera realizando inyecciones de 2x2 minutos con glicina 10 mM de pH 2,25. Se efectúa este procedimiento a 25°C. Se toma el paso que limita la constante cinética de la fase de disociación del complejo en el intervalo [240s-300s] para calcular la constante de disociación k_d [1/s] (Biacore Evaluation Software 4.0). Según la ecuación $t_{1/2 \text{ dis.}} = \ln(2) / (60 \times k_d)$ se calcula la vida media

25 de los inmunocomplejos en minutos. Los resultados se recogen en las tablas 5a y 5b, y en la tabla 6b.

Tabla 5a

Anticuerpo		TWEAK humana t/2 dis. [min] 25°C	TWEAK murina t/2 dis. [min] 25°C
TW-301chi	quimérico ¹⁾	110	n.d.
TW-304chi	quimérico ¹⁾	37	n.d.
TW-305chi	quimérico ¹⁾	147	39
P2D10 quimérico	quimérico ¹⁾	76	41

¹⁾: regiones constantes humanas de la región constante de cadena corta kappa humana de la SEQ ID NO: 49 y la región constante de la IgG1 humana de la SEQ ID NO: 51

5 En otro ensayo se determina la vida de los complejos de anticuerpo-TWEAK (t/2 dis. [min] a 25°C) del TWI-305chi quimérico y de la versión quimérica del P2D10 de WO 2006/130374 (los dos anticuerpos quiméricos tienen regiones constantes humanas de la región constante humana kappa de cadena corta de la SEQ ID NO: 49 y de la región constante de la IgG1 humana de la SEQ ID NO: 51)

10 Tabla 5b

Anticuerpo		TWEAK humana t/2 dis. [min] 25°C	TWEAK murina t/2 dis. [min] 25°C
TW-305chi	quimérico ¹⁾	148	41
P2D10 quimérico	quimérico ¹⁾	76	41

¹⁾: regiones constantes humanas de la región constante de cadena corta kappa humana de la SEQ ID NO: 49 y la región constante de la IgG1 humana de la SEQ ID NO: 51

15 Los anticuerpos según la invención poseen propiedades valiosas, por ejemplo una vida media del complejo entre la TWEAK humana soluble (aminoácidos 99-249 de SEQ ID NO: 60) y anticuerpo de 100 minutos o más, con preferen-

cia de 110 minutos o más, a 25°C, determinada por un ensayo Biacore. Los anticuerpos anti-TWEAK que presenta esta vida media son especialmente preferidos para el uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, enfermedades musculares, p.ej. la distrofia muscular, la
5 esclerosis múltiple, enfermedades renales crónicas, enfermedades óseas, p.ej. la degeneración ósea en el mieloma múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus y lesiones vasculares.

Ejemplo 4

Neutralización de la interacción TWEAK-Fn14 (humana)

10 El bloqueo de la interacción TWEAK humana/Fn14 humano se pone de manifiesto con un ensayo ELISA de interacción con el receptor. Se recubren placas Maxisorp® de 96 hoyos (Nunc) con 100 µl de 1 µg/ml de Fn14:Fc humano (dominio extracelular del Fn14 humano (aminoácidos 1-75) fusionado con la porción Fc de la IgG1 humana) en PBS por hoyo a temperatura ambiente durante
15 1,5 h y se bloquean con una solución de FBS al 5% en PBS a temperatura ambiente durante 30 minutos con agitación. Mientras se incubaba la TWEAK soluble humana marcada con Flag (aminoácidos 106-249) a razón de 2,5 ng/ml en solución de bloqueo con diferentes concentraciones de anticuerpos anti-TWEAK o líquido sobrenadante de hibridoma a temperatura ambiente durante 2 h con agita-
20 ción. Se lava una vez la placa recubierta con el Fn14 con tampón de lavado (Tween® 20 al 0,1% en PBS), se transfieren a cada hoyo 100 µl de la solución del anticuerpo anti-TWEAK, se incubaba la placa a temperatura ambiente durante 1 h y después se lava cuatro veces con tampón de lavado. Se llenan los hoyos con 100 µl de anticuerpo de detección anti-FLAG-HRP diluido 1:5000 en tampón de
25 bloqueo y se incuban a temperatura ambiente durante 1 h. Se realizan cuatro pasos más de lavado, se revelan las señales por adición de 100 µl de una solución de 3,3',5,5'-tetrametil-bencidina (TMB) durante aproximadamente diez minutos. Se interrumpe la reacción añadiendo 100 µl de HCl 1 N y se lee la absorban-

cia a 450 nm (longitud de onda de referencia: 620 nm). Los resultados se recogen en la tabla 6.

Ejemplo 5

Neutralización de la interacción TWEAK-Fn14 (ratón)

- 5 El ensayo ELISA de la interacción de la TWEAK murina/ Fn14 murina se realiza con arreglo a un principio similar al descrito para las proteínas humanas, pero empleando un sistema diferente de detección, ya que la TWEAK murina soluble no se marca. Resumiendo, se recubren las placas Maxisorp con Fn14 murino:Fc (dominio extracelular de ratón Fn14 (aminoácidos 1-75) fusionado con
- 10 la porción Fc de la IgG1 humana) del modo descrito previamente para el Fn14:Fc humano, se bloquean y se lavan. Se preincuba la TWEAK murina soluble a razón de 4 ng/ml con anticuerpos anti-TWEAK o el líquido sobrenadante de hibridoma en tampón de bloqueo y se añaden 100 µl de la mezcla a cada hoyo de la placa recubierta con Fn14. Después de incubar a temperatura ambiente durante 1 h y
- 15 lavar cuatro veces se añade el anticuerpo de la TWEAK anti-ratón biotinilado a razón de 125 ng/ml en tampón de bloqueo a temperatura ambiente durante 1 h y después se efectúan otros cuatro pasos de lavado. Se detecta el anticuerpo anti-TWEAK por incubación con estreptavidina-HRP, diluida 1:5000 en tampón de bloqueo, a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se revela la señal y se lee
- 20 la absorbancia del modo descrito antes. Los resultados se recogen en las tablas 6a y 6b.

Ejemplo 6

ELISA de la secreción de la IL-8

- 25 El bloqueo de la actividad de la TWEAK por los anticuerpos anti-TWEAK en un sistema celular se pone de manifiesto en un ensayo de secreción de la IL-8 empleando células de melanoma A375. Se siembran 10.000 células A375 (ATCC nº CRL1619) por hoyo en una placa de cultivo celular de 96 hoyos en 100 µl de medio de cultivo (DMEM con 4,5 g/l de glucosa, con piruvato y GlutaMAX™ /10%

de FBS) y se incuban a 37°C/5% de CO₂ durante 48 h. Se preincuba la TWEAK humana recombinante soluble a razón de 300 ng/ml con diferentes concentraciones de anticuerpos anti-TWEAK en medio de cultivo a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añaden a cada hoyo de la placa de cultivo celular 50 µl de la mezcla y después se realiza otra incubación de 48 h para permitir la secreción de la IL-8. Se separan 20 µl del líquido sobrenadante del cultivo celular después de centrifugar la placa durante cinco minutos a 200 x g y se mezclan con 980 µl del diluyente llamado RD5P Calibrator Diluent del kit llamado “CXCL8 Quantikine ELISA” (R&D Systems). Se detecta la IL-8 mediante un ensayo ELISA con arreglo a las instrucciones del fabricante. Los resultados se recogen en las tablas 6a y 6b.

Tabla 6a

Anticuerpo		Inhibición de la interacción TWEAK-Fn14		secreción de IL-8 IC50 [ng/ml]
		TWEAK humana IC50 [ng/ml]	TWEAK murina IC50 [ng/ml]	
TW-301	conejo	3,4	4,7	128
TW-304	conejo	2,8	3,6	109
TW-305	conejo	2,5	3,3	99
TW-301chi	quimérico	2,8	6,4	121
TW-304chi	quimérico	2,6	4,4	122
TW-305chi	quimérico	2,6	4,9	104

Tabla 6b

Anti-cuerpo	SEQ ID NO	Inhibición de la interacción	secreción de la IL8	Biacore t/2 dis. [min]
-------------	-----------	------------------------------	---------------------	------------------------

		humano IC50 [ng/ml]	murino IC50 [ng/ml]	[ng/ml]	25°C humano	25°C murino	37°C humano	37°C murino
27	27, 41	2,3	8,2	197	110	19	147	19
28	27, 44	1,5	6,5	165	87	19	115	17
29	27, 45	1,8	5,7	78	146	22	195	21
30	26, 47	2,3	7,6	207	50	17	45	15
31	29, 44	1,7	7,1	94	115	19	151	19
32	31, 45	1,5	5,4	134	67	17	50	20
33	29, 41	1,7	6,7	26	127	19	99	15
34	29, 39	1,9	5,9	24	158	22	185	20

Ejemplo 7

Determinación de la región de epítipo de TW-301, TW-304, TW-305

Se emplea un instrumento Biacore 2000 junto con el programa informático Biacore Evaluation Software 4.0. El tampón de muestra y de sistema es el HBS-ET de pH 7,4. Debido a la fuerte fijación inespecífica del analito TWEAK sobre el epítipo de la superficie del sensor no se puede realizar el mapeo de los anticuerpos individuales con el ensayo habitual de competición cruzada Biacore, descrito por John, B. y col., J. Immun. Meth. 160, 191-198, 1993.

Debido a las propiedades bioquímicas individuales de la proteína TWEAK se tiene que desarrollar otro método empleando la TWEAK como ligando. La TWEAK biotinilada se inmoviliza sobre la superficie de un chip recubierto con estreptavidina y se mide el recubrimiento del epítipo con los anticuerpos inyectados sucesivamente (anticuerpo 1). El objetivo es detectar los niveles relativos de fijación de un anticuerpo secundario (anticuerpo 2) en presencia de un anticuerpo primario fijado previamente. A partir de estos niveles relativos de fijación se calcula un cociente (Ab2/Ab1, proporción molar expresada en %, tabla 7).

Se inmovilizada la TWEAK biotinilada 5 nM a razón de 20 µl/min durante 1 min en una celdilla de flujo de sensor recubierta con estreptavidina. Se inyectan sucesivamente los anticuerpos (mAb) primario y secundario a razón de 10 µl/min durante 4 min en el sistema en una concentración en cada caso de 100 nM hasta 5 lograr la saturación de los correspondientes epítopes de la TWEAK. Como referencia se emplea una celdilla de flujo recubierta con SA.

Se lava el sistema con HBS-ET durante 20 s a razón de 30 µl/min y después se efectúan dos pasos de regeneración de 1 min a razón de 30 µl/min 10 GuadHCl 6 M y HCl 100 mM. Estos pasos de regeneración arrancan los mAbs fijados de la superficie del sensor y se desnaturaliza de modo irreversible la TWEAK biotinilada inmovilizada. Se repite el proceso con la inmovilización de proteína TWEAK nativa biotinilada (alimentada de modo discontinuo) en la misma celdilla de flujo hasta que la superficie del sensor de estreptavidina quede totalmente saturada de la TWEAK biotinilada.

15 Tabla 7

MR %	Anticuerpo 2		
Anticuerpo 1	TW-301chi	TW-304chi	TW-305chi
TW-301chi	0	6	9
TW-304chi	0	0	3
TW-305chi	0	1	0

El ensayo de bloqueo cruzad indica que los valores de accesibilidad de los anticuerpos en cuestión son inferiores al 10 %, lo cual está dentro de los valores de ruido de fondo de este ensayo. Se pone claramente de manifiesto que la TW-301chi, TW-304chi y TW-305chi se fijan sobre la misma región de epítope.

20 Ejemplo 8

Inhibición “in vivo” de la artritis inducida con colágeno (modelo murino de la artritis reumatoide) - El anticuerpo 305 (quimérico; TW305) inhibe la artritis inducida con colágeno, un modelo de la artritis reumatoide

Se inmunizan ratones macho DBA1/J (Jackson Laboratory, Bal Harbor, Maine), de 6 a 8 semanas de edad, con colágeno bovino de tipo II en adyuvante de Freund completo y 3 semanas después en adyuvante de Freund incompleto (dosis inicial, día 0). Se administra a los ratones el anticuerpo quimérico 305 (= TW305, ver figura 1) (10 mg/kg, n = 12), Enbrel (10 mg/kg, n = 12) o vehículo (solución salina tamponada con fosfato, n = 12) en días alternos, empezando el día antes de la dosis inicial. Se examinan los ratones para determinar si sufren artritis los días 0, 2, 5, 7, 9, 12 y 14 después de la dosis inicial. Se evalúa la severidad de la artritis con arreglo a la puntuación siguiente: 1 = hinchamiento y/o rojez de un dedo; 2 = hinchamiento de dos o más articulaciones; 3 = hinchamiento abultado de la pata con más de dos articulaciones afectadas; 4 = artritis severa de toda la pata y dedos. Si se compara con el vehículo, el TW-305 reduce significativamente la puntuación clínica ($p < 0,05$, día 14), en una magnitud similar a la del Enbrel, bloqueador del TNF. Los resultados se recogen en la figura 1.

REIVINDICACIONES

1. Anticuerpo que se fija sobre la TWEAK humana, caracterizado porque como dominio variable de cadena larga contiene la CDR3H elegida entre el grupo formado por las SEQ ID NO: 8, 16 y 24.
- 5 2. Variante quimérica, humanizada o reducida del epítoto de las células T
 - a) de un anticuerpo que contiene una cadena corta variable de SEQ ID NO: 1 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 5,
 - b) de un anticuerpo que contiene una cadena corta variable de SEQ ID NO: 9 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 13 o
 - 10 c) de un anticuerpo que contiene una cadena corta variable de SEQ ID NO: 17 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 21.
3. Anticuerpo según la reivindicación 1, caracterizado
 - a) porque contiene una CDR1H de SEQ ID NO: 6, una CDR2H de SEQ ID NO: 7, una CDR3H de SEQ ID NO: 8 y una CDR1L de SEQ ID NO: 2, una CDR2L
 - 15 de SEQ ID NO: 3, una CDR3L de SEQ ID NO: 4, o
 - b) porque contiene una CDR1H de SEQ ID NO: 14, una CDR2H de SEQ ID NO: 15, una CDR3H de SEQ ID NO: 16 y una CDR1L de SEQ ID NO: 10, una CDR2L de SEQ ID NO: 11, una CDR3L de SEQ ID NO: 12, o
 - c) porque contiene una CDR1H de SEQ ID NO: 22, una CDR2H de SEQ
 - 20 ID NO: 23, una CDR3H de SEQ ID NO: 24 y una CDR1L de SEQ ID NO: 18, una CDR2L de SEQ ID NO: 19, una CDR3L de SEQ ID NO: 20.
4. Anticuerpo que se fija sobre la TWEAK humana, caracterizado porque contiene una CDR1H de SEQ ID NO: 6, una CDR2H de SEQ ID NO: 7, una CDR3H de SEQ ID NO: 8 y una CDR1L de SEQ ID NO: 2, una CDR2L de SEQ ID
- 25 NO: 3, una CDR3L de SEQ ID NO: 4.
5. Anticuerpo que se fija sobre la TWEAK humana, caracterizado porque contiene una CDR1H de SEQ ID NO: 14, una CDR2H de SEQ ID NO: 15, una

CDR3H de SEQ ID NO: 16 y una CDR1L de SEQ ID NO: 10, una CDR2L de SEQ ID NO: 11, una CDR3L de SEQ ID NO: 12.

6. Anticuerpo que se fija sobre la TWEAK humana, caracterizado porque contiene una CDR1H de SEQ ID NO: 22, una CDR2H de SEQ ID NO: 23, una
5 CDR3H de SEQ ID NO: 24 y una CDR1L de SEQ ID NO: 18, una CDR2L de SEQ ID NO: 19, una CDR3L de SEQ ID NO: 20.

7. Anticuerpo según la reivindicación 6, caracterizado porque contiene a)
una cadena corta variable de SEQ ID NO: 27 y una cadena larga variable de SEQ
ID NO: 41, b) una cadena corta variable de SEQ ID NO: 27 y una cadena larga
10 variable de SEQ ID NO: 44, c) una cadena corta variable de SEQ ID NO: 27 y una
cadena larga variable de SEQ ID NO: 45, d) una cadena corta variable de SEQ ID
NO: 26 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 47, e) una cadena corta va-
riable de SEQ ID NO: 29 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 44, f) una
cadena corta variable de SEQ ID NO: 31 y una cadena larga variable de SEQ ID
15 NO: 45, g) una cadena corta variable de SEQ ID NO: 29 y una cadena larga va-
riable de SEQ ID NO: 41 o h) una cadena corta variable de SEQ ID NO: 29 y una
cadena larga variable de SEQ ID NO: 39.

8. Anticuerpo según la reivindicación 6, caracterizado porque contiene una
cadena corta variable de SEQ ID NO: 27 y una cadena larga variable de SEQ ID
20 NO: 41, b) una cadena corta variable de SEQ ID NO: 27 y una cadena larga va-
riable de SEQ ID NO: 45, c) una cadena corta variable de SEQ ID NO: 29 y una
cadena larga variable de SEQ ID NO: 44, d) una cadena corta variable de SEQ ID
NO: 29 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 41 o e) una cadena corta
variable de SEQ ID NO: 29 y una cadena larga variable de SEQ ID NO: 39.

25 9. Anticuerpo según la reivindicación 6, caracterizado por una combina-
ción de una secuencia variable de cadena corta/ secuencia variable de cadena
larga elegida entre el grupo formado por las SEQ ID NO: 1/SEQ ID NO: 5, 9/13,

17/21, 25/37, 26/38, 27/39, 28/40, 29/41, 30/42, 31/43, 32/44; 33/45, 34/46, 35/47, 36/48, 56/57, 58/59.

10. Anticuerpo según la reivindicación 6, caracterizado porque contiene una cadena larga variable o variable cadena corta elegida entre el grupo de cadenas variables largas o cortas de las SEQ ID NO: 17, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 56, 58, 21, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 57 y 59.

11. Composición farmacéutica caracterizada porque contiene un anticuerpo según las reivindicaciones de 1 a 10.

12. Uso de un anticuerpo según las reivindicaciones de 1 a 10 para la fabricación de una composición farmacéutica.

13. Un anticuerpo según las reivindicaciones de 1 a 10 para el tratamiento del cáncer o de enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, enfermedades musculares, p.ej. la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, enfermedades renales crónicas, enfermedades óseas, p.ej. la degeneración ósea en el mieloma múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus y las lesiones vasculares.

14. Un anticuerpo según las reivindicaciones de 1 a 10 para el tratamiento de un cáncer de colon, de pulmón o de páncreas.

15. Uso de un anticuerpo según las reivindicaciones de 1 a 10 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer o de enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, enfermedades musculares, p.ej. la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, enfermedades renales crónicas, enfermedades óseas, p.ej. la degeneración ósea en el mieloma múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus y las lesiones vasculares.

16. Uso de un anticuerpo según las reivindicaciones de 1 a 10 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un cáncer de colon, de pulmón o de páncreas.

17. Ácido nucleico que codifica a un anticuerpo según las reivindicaciones de 1 a 10.

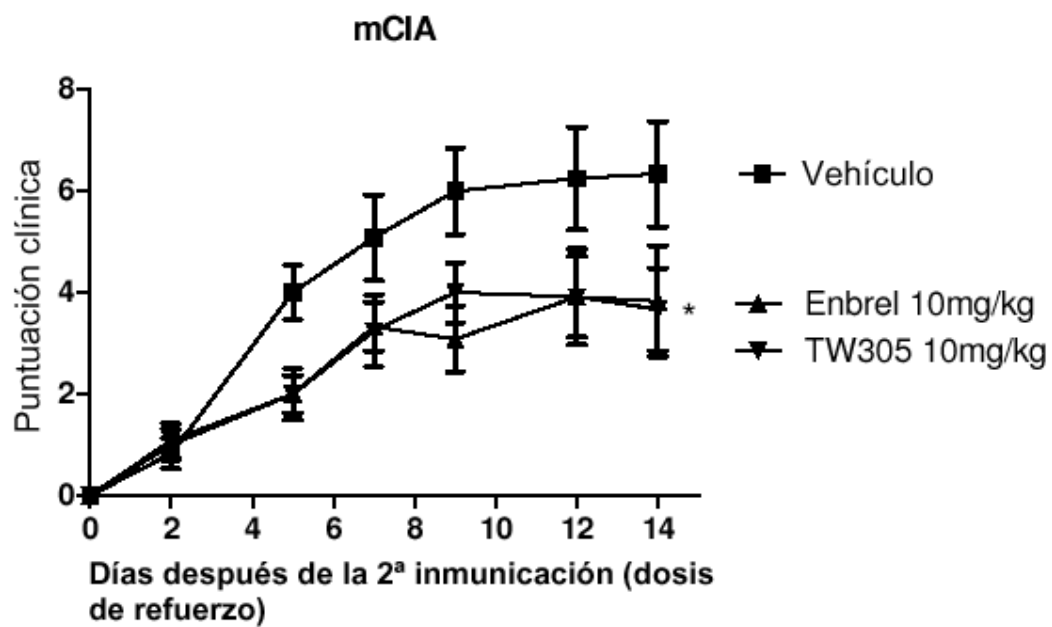
18. Vectores de expresión caracterizados porque comprenden un ácido nucleico según la reivindicación 17 para la expresión de un anticuerpo que se fija
5 sobre la TWEAK en una célula hospedante procariota o eucariota.

19. Célula hospedante procariota o eucariota que contiene un vector según la reivindicación 18.

20. Método para la producción de un anticuerpo recombinante según las reivindicaciones de 1 a 10, caracterizado por expresar un ácido nucleico según la
10 reivindicación 17 en una célula hospedante procariota o eucariota y recuperar dicho anticuerpo de dicha célula o del líquido sobrenadante del cultivo celular.

21. Método de tratamiento de un paciente que sufra un cáncer o enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, enfermedades musculares, p.ej. la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, enfermedades rena-
15 les crónicas, enfermedades óseas, p.ej. la degeneración ósea en el mieloma múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus y lesiones vasculares, caracterizado porque se administra al paciente un anticuerpo según las reivindicaciones de 1 a 10.

FIG.1



		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07K 16/24	
(22) Fecha de solicitud: 25-02-13		(71) Solicitante(s): F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 10186536.8	(32) Fecha 05-10-10	(33) País EP
		(72) Inventor(es): BAEHNER, Monika; KNOETGEN, Hendrik y NIEWOEHNER, Jens.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 05-05-13	(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 12-04-12	
	Fecha de presentación de la solicitud: 30-09-11	No. publicación: WO 2012/045671 A1	
	No. de solicitud: PCT/EP2011/067070		
(54) Título:		“ANTICUERPOS CONTRA LA TWEAK HUMANA Y USOS DE LOS MISMOS”	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Un anticuerpo que se fija sobre la TWEAK y se caracteriza porque como dominio variable de cadena larga contiene una CDR3H elegida entre el grupo formado por las SEQ ID NO: 8, 16 y 24 es útil para el tratamiento del cáncer o de enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, enfermedades musculares, p.ej. la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, enfermedades renales crónicas, enfermedades óseas, p.ej. la degeneración ósea en el mieloma múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus y las lesiones vasculares.

Sector: Industria Biotecnologica; anticuerpos útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

JENNI, Wolfgang
Roche Diagnostics GmbH
Patent Department (LPP.....6164)
P.O.Box 11 52
82372 Penzberg
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 08 February 2013 (08.02.2013)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 27057 WO-WJ	
International application No. PCT/EP2011/067070	International filing date (day/month/year) 30 September 2011 (30.09.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent ☐ the common representative
Name and Address NIEWOEHNER, Jens Schuchstrasse 15 81477 Muenchen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address NIEWOEHNER, Jens Leuthener Strasse 21a 81476 München Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Wimmer Peter e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
Facsimile No. +41 22 338 89 70	

Listado de secuencias

<110> F. Hoffmann-La Roche AG

5 <120> Anticuerpo contra la TWEAK humana y usos de los mismos

<130> 27057 FT

<150> EP 10186536.8

10 <151> 2010-10-05

<160> 61

<170> PatentIn version 3.5

15 <210> 1

<211> 111

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

20 <400> 1

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

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

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

35 Tyr Asp Ala Phe Asp Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Thr Gly
50 55 60

40 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

45 Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr Asp Tyr Gly Asn Ser
85 90 95

Trp Asp Gly Asn Pro Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Thr
100 105 110

50 <210> 2

<211> 11

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

55 <400> 2

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Ser Leu Ala
1 5 10

60

```

<210> 3
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
5
<400> 3

Asp Ala Phe Asp Leu Ala Ser
1 5
10

<210> 4
<211> 13
<212> PRT
15 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 4

Gln Ser Thr Asp Tyr Gly Asn Ser Trp Asp Gly Asn Pro
20 1 5 10

<210> 5
<211> 116
25 <212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 5

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ala Asn Tyr
35 20 25 30

Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
40 35 40 45

Ala Cys Ile Tyr Gly Gly Gly Asn Ser Gly Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp
50 55 60

45 Ala Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
65 70 75 80

50 Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

55 Ala Arg Gly Pro Ile Ser Arg Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Leu
115
60

```

```

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
5
<400> 6

Phe Thr Phe Asn Ala Asn Tyr
1 5
10

<210> 7
<211> 6
<212> PRT
15 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 7

Tyr Gly Gly Gly Asn Ser
20 1 5

<210> 8
<211> 7
25 <212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 8

30 Gly Pro Ile Ser Arg Asp Leu
1 5

<210> 9
35 <211> 111
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 9
40
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

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

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu Ile
50 35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln Cys
60 65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Ile Asp Tyr Gly Asn Asn

```

85

90

95

5 Tyr Val Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 10
<211> 11
10 <212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 10

15 Gln Ala Ser Gln Ser Ile Gly Asn Asp Leu Ser
1 5 10

<210> 11
20 <211> 7
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 11

25 Ser Val Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

30 <210> 12
<211> 13
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

35 <400> 12

Gln Cys Ile Asp Tyr Gly Asn Asn Tyr Val Gly Asn Thr
1 5 10

40 <210> 13
<211> 116
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

45 <400> 13

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

50 Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Thr Tyr
20 25 30

55 Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

60 Gly Cys Ile Tyr Val Gly Ser Ser Gly Ala Pro Tyr Tyr Ala Ser Trp
50 55 60

5	Ala	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	Thr	Val	Ala
	65						70									80
10	Leu	Gln	Met	Thr	Ser	Leu	Thr	Pro	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Val	Cys
					85					90					95	
15	Thr	Arg	Ser	Val	His	Phe	Gly	Asp	Leu	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val
				100					105					110		
20	Thr	Val	Ser	Ser												
			115													
	<210>	14														
	<211>	7														
	<212>	PRT														
	<213>	<i>Oryctolagus cuniculus</i>														
25	<400>	14														
	Phe	Ser	Phe	Ser	Ser	Thr	Tyr									
	1				5											
30	<210>	15														
	<211>	6														
	<212>	PRT														
	<213>	<i>Oryctolagus cuniculus</i>														
35	<400>	15														
	Tyr	Val	Gly	Ser	Ser	Gly										
	1				5											
40	<210>	16														
	<211>	7														
	<212>	PRT														
	<213>	<i>Oryctolagus cuniculus</i>														
45	<400>	16														
	Ser	Val	His	Phe	Gly	Asp	Leu									
	1				5											
50	<210>	17														
	<211>	111														
	<212>	PRT														
55	<213>	<i>Oryctolagus cuniculus</i>														
	<400>	17														
60	Ala	Ile	Glu	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Phe	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Val	Gly
	1				5					10					15	

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

5

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

10

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

15

Ser Gly Ser Arg Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys
 65 70 75 80

20

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Ala Tyr Tyr Asn Ser Arg
 85 90 95

25

Pro Asp Thr Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110

30

<210> 18
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 18

35

Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
 1 5 10

40

<210> 19
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 19

45

Thr Ala Ser Tyr Leu Ala Ser
 1 5

50

<210> 20
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 20

55

Gln Thr Ala Tyr Tyr Asn Ser Arg Pro Asp Thr Val Ala
 1 5 10

60

<210> 21
 <211> 120
 <212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 21

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

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

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

Gly Thr Val Tyr Val Arg Gln Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Leu
50 55 60

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

25 Leu Lys Met Asn Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

30 Ala Lys Gly Gly Tyr Asn Tyr Asp Asp Ala Phe Val Ile Trp Gly Pro
100 105 110

35 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Phe
115 120

<210> 22
<211> 7
<212> PRT

40 <213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 22

45 Gly Phe Asp Phe Ser Thr Tyr
1 5

<210> 23
<211> 6
<212> PRT

50 <213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 23

55 Tyr Val Arg Gln Gly Thr
1 5

60 <210> 24
<211> 11
<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 24

5 Gly Gly Tyr Asn Tyr Asp Asp Ala Phe Val Ile
1 5 10

<210> 25
10 <211> 218
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
15 <223> Anticuerpo 305, cadena corta quimérica

<400> 25

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

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

25

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

30

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

35 Ser Gly Ser Arg Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys
65 70 75 80

40 Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Ala Tyr Tyr Asn Ser Arg
85 90 95

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

45

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

50

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

55 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

60 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 5
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 10 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 26
 15 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 20 <223> Anticuerpo 305, variante humanizada del dominio variable de cadena
 corta (VL), 305-LC1
 <400> 26
 25 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 30 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 35 40 45
 Tyr Thr Ala Ser Tyr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 40 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 45 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Ala Tyr Tyr Asn Ser Arg
 85 90 95
 Pro Asp Thr Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 50 100 105 110
 <210> 27
 <211> 111
 55 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 60 <223> Anticuerpo 305, variante humanizada del dominio variable de cadena
 corta (VL), 305-LC2

<400> 27

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

5

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

10

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

15

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

20

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

25

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

30

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

<210> 28
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial

35

<220>
 <223> Anticuerpo 305, variante humanizada del dominio variable de cadena
 corta (VL), 305-LC3

40

<400> 28

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
 1 5 10 15

45

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

50

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

55

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

60

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

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

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

<210> 29
10 <211> 111
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
15 <223> Anticuerpo 305, variante humanizada del dominio variable de cadena
corta (VL), 305-LC4

<400> 29

20 Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

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

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

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

35 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Cys Leu Gln Ser
65 70 75 80

40 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Ala Tyr Tyr Asn Ser Arg
85 90 95

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

<210> 30
50 <211> 111
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
55 <223> Anticuerpo 305, variante humanizada del dominio variable de cadena
corta (VL), 305-LC5

<400> 30

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

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

5

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

10

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

15

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

20

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Ala Tyr Tyr Asn Ser Arg
 85 90 95

25

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

<210> 31
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial

30

<220>
 <223> Anticuerpo 305, variante humanizada del dominio variable de cadena
 corta (VL), 305-LC6

35

<400> 31

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

40

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

45

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

50

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

55

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

60

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Ala Tyr Tyr Asn Ser Arg
 85 90 95

Pro Asp Thr Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

	100	105	110
5	<210> 32 <211> 111 <212> PRT <213> Artificial		
10	<220> <223> Anticuerpo 305, variante humanizada del dominio variable de cadena corta (VL), 305-LC7		
	<400> 32		
15	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly 1 5 10 15		
20	Gly Thr Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Asn 20 25 30		
25	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile 35 40 45		
30	Tyr Thr Ala Ser Tyr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly 50 55 60		
35	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro 65 70 75 80		
40	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Ala Tyr Tyr Asn Ser Arg 85 90 95		
45	Pro Asp Thr Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys 100 105 110		
50	<210> 33 <211> 111 <212> PRT <213> Artificial		
55	<220> <223> Anticuerpo 305, variante humanizada del dominio variable de cadena corta (VL), 305-LC8		
	<400> 33		
60	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly 1 5 10 15		
	Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Asn 20 25 30		

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

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

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

15 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Ala Tyr Tyr Asn Ser Arg
 85 90 95

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

20 <210> 34
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Anticuerpo 305, variante humanizada del dominio variable de cadena
 corta (VL), 305-LC9

30 <400> 34

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

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

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

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

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

55 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Ala Tyr Tyr Asn Ser Arg
 85 90 95

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

60 <210> 35
 <211> 111

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
5 <223> Anticuerpo 305, variante humanizada del dominio variable de cadena
corta (VL), 305-LC10

<400> 35

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

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

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

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

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

30 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Ala Tyr Tyr Asn Ser Arg
85 90 95

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

<210> 36
<211> 111
40 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
45 <223> Anticuerpo 305, variante humanizada del dominio variable de cadena
corta (VL), 305-LC11

<400> 36

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

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

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

Tyr Thr Ala Ser Tyr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

	50		55		60											
5	Ser 65	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp 70	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile 75	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro 80
10	Ala	Asp	Ala	Ala	Thr 85	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Thr 90	Ala	Tyr	Tyr	Asn	Ser 95	Arg
15	Pro	Asp	Thr	Val	Ala	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	
				100					105					110		
20	<210> 37 <211> 450 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> Anticuerpo 305, cadena larga quimérica <400> 37															
25	Gln 1	Glu	Gln	Leu	Val 5	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly 15
30	Ser	Leu	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Asp	Phe	Ser	Thr	Tyr
				20					25					30		
35	Tyr	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
			35					40					45			
40	Gly	Thr	Val	Tyr	Val	Arg	Gln	Gly	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Leu
		50					55					60				
45	Asn	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Asp	Asn	Ala	Gln	Asn	Thr	Val	Asp
	65					70					75				80	
50	Leu	Lys	Met	Asn	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys
				85						90					95	
55	Ala	Lys	Gly	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Asp	Asp	Ala	Phe	Val	Ile	Trp	Gly	Pro
				100					105					110		
60	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Phe	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
			115					120					125			
	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala
		130					135					140				

	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
	145					150					155					160
5	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
					165					170						175
10	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
					180				185						190	
15	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys
					195			200					205			
20	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
					210		215					220				
25	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
						230					235					240
30	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
					245					250					255	
35	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
					260				265						270	
40	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
					275			280					285			
45	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
					290		295					300				
50	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
						310					315					320
55	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu
					325					330					335	
60	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
					340				345					350		
65	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu
					355			360					365			
70	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
					370		375					380				
75	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val

```

385                               390                               395                               400

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

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

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

15 Gly Lys
   450

20 <210> 38
   <211> 120
   <212> PRT
   <213> Artificial

25 <220>
   <223> Anticuerpo 305, variante humanizada de dominio variable de cadena
       larga (VH), 305-HC1

30 <400> 38

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

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

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

45 Ser Thr Val Tyr Val Arg Gln Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Leu
   50                               55                               60

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

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

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

60 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
   115                               120

```

<210> 39
<211> 120
<212> PRT
5 <213> Artificial

<220>
<223> Anticuerpo 305, variante humanizada de dominio variable de cadena
larga (VH), 305-HC2
10
<400> 39

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

45 <210> 40
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial

50 <220>
<223> Anticuerpo 305, variante humanizada de dominio variable de cadena
larga (VH), 305-HC3
55
<400> 40

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
60 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 5
 Gly Thr Val Tyr Val Arg Gln Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Leu
 50 55 60
 10
 Asn Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 15 Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 20 Ala Arg Gly Gly Tyr Asn Tyr Asp Asp Ala Phe Val Ile Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 25
 <210> 41
 <211> 120
 <212> PRT
 30 <213> Artificial
 <220>
 <223> Anticuerpo 305, variante humanizada de dominio variable de cadena
 larga (VH), 305-HC4
 35
 <400> 41
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 40 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 45 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 50 Gly Thr Val Tyr Val Arg Gln Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Leu
 50 55 60
 Asn Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 60

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

5 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

10 <210> 42
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo 305, variante humanizada de dominio variable de cadena
larga (VH), 305-HC5

<400> 42

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

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

30 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Val Tyr Val Arg Gln Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Leu
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

50 <210> 43
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial

55 <220>
<223> Anticuerpo 305, variante humanizada de dominio variable de cadena
larga (VH), 305-HC6

60 <400> 43

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 5 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 10 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 15 Ser Thr Val Tyr Val Arg Gln Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Leu
 50 55 60
 20 Asn 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
 25 Ala Lys Gly Gly Tyr Asn Tyr Asp Asp Ala Phe Val Ile Trp Gly Gln
 100 105 110
 30 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 35 <210> 44
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial
 40 <220>
 <223> Anticuerpo 305, variante humanizada de dominio variable de cadena
 larga (VH), 305-HC7
 <400> 44
 45 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 50 Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 55 Ser Thr Val Tyr Val Arg Gln Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Leu
 50 55 60
 60 Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

<213> Artificial

<220>

5 <223> Anticuerpo 305, variante humanizada de dominio variable de cadena
larga (VH), 305-HC9

<400> 46

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

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

15 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

20 Ser Thr Val Tyr Val Arg Gln Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Leu
50 55 60

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

30 Leu Lys Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

35 Ala Lys Gly Gly Tyr Asn Tyr Asp Asp Ala Phe Val Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

40 <210> 47
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>
<223> Anticuerpo 305, variante humanizada de dominio variable de cadena
larga (VH), 305-HC10

50 <400> 47

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

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

60 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

```

5      Ser Thr Val Tyr Val Arg Gln Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Leu
      50                      55                      60

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

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

20     Ala Lys Gly Gly Tyr Asn Tyr Asp Asp Ala Phe Val Ile Trp Gly Gln
      100                    105                    110

25     Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115                    120

25     <210> 48
      <211> 120
      <212> PRT
      <213> Artificial

30     <220>
      <223> Anticuerpo 305, variante humanizada de dominio variable de cadena
      larga (VH), 305-HC11

      <400> 48

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

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

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

50     Ser Thr Val Tyr Val Arg Gln Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Leu
      50                      55                      60

55     Asn 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 Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85                      90                      95

60     Ala Lys Gly Gly Tyr Asn Tyr Asp Asp Ala Phe Val Ile Trp Gly Gln
      100                    105                    110

```

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

5 <210> 49
<211> 107
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 49

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

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

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

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

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

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

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

40 <210> 50
<211> 105
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

45 <400> 50

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

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 65 70 75 80
 5
 His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 85 90 95
 10 Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105
 <210> 51
 15 <211> 330
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 51
 20 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 25 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 30 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 35 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 40 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 45 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 50 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 55 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 60 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

					165					170						175	
5	Glu	Gln	Tyr	Asn 180	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val 185	Val	Ser	Val	Leu	Thr 190	Val	Leu	
10	His	Gln	Asp 195	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys 200	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys 205	Val	Ser	Asn	
15	Lys	Ala 210	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile 215	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser 220	Lys	Ala	Lys	Gly	
20	Gln 225	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln 230	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro 235	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu 240	
25	Leu	Thr	Lys	Asn 245	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys 250	Leu	Val	Lys	Gly	Phe 255	Tyr	
30	Pro	Ser	Asp	Ile 260	Ala	Val	Glu	Trp	Glu 265	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro 270	Glu	Asn	
35	Asn	Tyr	Lys 275	Thr	Thr	Pro	Pro	Val 280	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly 285	Ser	Phe	Phe	
40	Leu	Tyr 290	Ser	Lys	Leu	Thr	Val 295	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp 300	Gln	Gln	Gly	Asn	
45	Val 305	Phe	Ser	Cys	Ser	Val 310	Met	His	Glu	Ala	Leu 315	His	Asn	His	Tyr	Thr 320	
50	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser 325	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys 330							
55	<210>	52															
60	<211>	330															
	<212>	PRT															
	<213>	Homo sapiens															
	<400>	52															
	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	
	1				5					10					15		
55	Ser	Thr	Ser	Gly 20	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu 25	Gly	Cys	Leu	Val	Lys 30	Asp	Tyr	
60	Phe	Pro	Glu 35	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala 45	Leu	Thr	Ser	

	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	
	50						55					60					
5																	
	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	
	65					70					75					80	
10																	
	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	
				85						90					95		
15																	
	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
				100					105					110			
20																	
	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
			115					120					125				
25																	
	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
	130						135					140					
30																	
	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
	145					150					155					160	
35																	
	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
				165						170					175		
40																	
	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
			180						185				190				
45																	
	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
			195					200					205				
50																	
	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
	210						215					220					
55																	
	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
	225					230					235					240	
60																	
	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
				245						250					255		
65																	
	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
			260						265					270			
70																	
	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
			275					280					285				

- 30 -

	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	290						295					300				
5	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
	305					310					315					320
10	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
					325					330						
15	<210>	53														
	<211>	330														
	<212>	PRT														
	<213>	Homo sapiens														
	<400>	53														
20	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
	1				5					10					15	
25	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
				20					25					30		
30	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
			35					40					45			
35	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50						55					60				
40	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
	65					70					75					80
45	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
					85					90					95	
50	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
				100					105					110		
55	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
			115					120					125			
60	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
	130						135					140				
65	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
	145					150					155					160
70	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
					165					170					175	

5	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
				180					185						190	
	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
			195					200					205			
10	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
		210					215					220				
15	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
	225					230					235					240
20	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
				245						250					255	
	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
25				260					265					270		
	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
			275					280					285			
30	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
		290					295					300				
35	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
	305					310					315					320
40	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
				325						330						
	<210>	54														
	<211>	327														
45	<212>	PRT														
	<213>	Homo sapiens														
	<400>	54														
50	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
	1				5					10					15	
	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
55				20					25					30		
	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
60			35					40					45			

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

	290		295		300	
5	Cys 305	Ser Val Met His Glu 310	Ala Leu His Asn 315	His Tyr Thr Gln Lys Ser 320		
10		Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys 325				
	<210>	55				
	<211>	327				
	<212>	PRT				
15	<213>	<i>Homo sapiens</i>				
	<400>	55				
20	Ala 1	Ser Thr Lys 5	Gly Pro Ser Val Phe 10	Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg 15		
25	Ser Thr Ser 20	Glu Ser Thr Ala Ala 25	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr 30			
30	Phe Pro Glu 35	Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser 45				
	Gly Val His Thr Phe Pro 50	Ala Val Leu Gln Ser 55	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser 60			
35	Leu Ser Ser Val Val 65	Thr Val Pro Ser Ser 70	Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr 75 80			
40	Tyr Thr Cys Asn Val 85	Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys 90 95				
45	Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro 100	Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro 105 110				
50	Glu Phe Glu Gly Gly 115	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys 120 125				
	Asp Thr Leu Met Ile Ser 130	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val 135 140				
55	Asp Val Ser Gln Glu 145	Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp 150 155 160				
60	Gly Val Glu Val His 165	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 170 175				

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 5 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 10 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 15 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 20 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 25 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 30 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 35 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325
 40
 <210> 56
 <211> 218
 <212> PRT
 45 <213> Artificial
 <220>
 <223> Anticuerpo 301, cadena corta quimérica
 50 <400> 56
 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
 1 5 10 15
 55 Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Ser
 20 25 30
 60 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asp Ala Phe Asp Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 5
 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
 65 70 75 80
 10
 Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr Asp Tyr Gly Asn Ser
 85 90 95
 15 Trp Asp Gly Asn Pro Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Thr Arg
 100 105 110
 20 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 25 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160
 30 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 35 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 40 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 45
 <210> 57
 <211> 446
 <212> PRT
 50 <213> Artificial
 <220>
 <223> Anticuerpo 301, cadena larga quimérica
 55 <400> 57
 Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
 1 5 10 15
 60 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ala Asn Tyr

	20	25	30
5	Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile 35 40 45		
10	Ala Cys Ile Tyr Gly Gly Gly Asn Ser Gly Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp 50 55 60		
15	Ala Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr 65 70 75 80		
20	Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys 85 90 95		
25	Ala Arg Gly Pro Ile Ser Arg Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val 100 105 110		
30	Thr Val Ser Leu Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala 115 120 125		
35	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu 130 135 140		
40	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly 145 150 155 160		
45	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser 165 170 175		
50	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu 180 185 190		
55	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr 195 200 205		
60	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr 210 215 220		
65	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe 225 230 235 240		
70	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro 245 250 255		
75	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val 260 265 270		

5	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
			275					280					285			
10	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
		290					295					300				
15	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
	305					310					315					320
20	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
					325					330					335	
25	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
				340					345					350		
30	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val
			355					360					365			
35	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
		370					375					380				
40	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
	385					390					395					400
45	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
					405					410					415	
50	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
				420					425					430		
55	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys		
			435					440					445			
60	<210>	58														
	<211>	218														
	<212>	PRT														
	<213>	Artificial														
	<220>															
	<223>	Anticuerpo	304,	cadena	corta	quimérica										
55	<400>	58														
60	Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	Pro	Val	Ser	Ala	Ala	Val	Gly
	1				5					10					15	
	Gly	Thr	Val	Thr	Ile	Lys	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Gly	Asn	Asp

	20	25	30
5	Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu Ile 35 40 45		
10	Tyr Ser Val Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly 50 55 60		
15	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln Cys 65 70 75 80		
20	Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Ile Asp Tyr Gly Asn Asn 85 90 95		
25	Tyr Val Gly Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg 100 105 110		
30	Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln 115 120 125		
35	Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr 130 135 140		
40	Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser 145 150 155 160		
45	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr 165 170 175		
50	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys 180 185 190		
55	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro 195 200 205		
60	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys 210 215		
	<210> 59		
	<211> 446		
	<212> PRT		
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> Anticuerpo 304, cadena larga quimérica		
	<400> 59		

	Gln	Ser	Leu	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Asp	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	
	1				5					10					15		
5	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Ser	Ser	Thr	Tyr	
				20					25					30			
10	Tyr	Met	Cys	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	
			35					40					45				
15	Gly	Cys	Ile	Tyr	Val	Gly	Ser	Ser	Gly	Ala	Pro	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	
		50					55					60					
20	Ala	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	Thr	Val	Ala	
	65					70					75					80	
25	Leu	Gln	Met	Thr	Ser	Leu	Thr	Pro	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Val	Cys	
					85					90					95		
30	Thr	Arg	Ser	Val	His	Phe	Gly	Asp	Leu	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	
				100					105					110			
35	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	
			115					120					125				
40	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	
		130					135					140					
45	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	
	145					150					155					160	
50	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	
					165					170					175		
55	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	
				180					185					190			
60	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	
			195					200					205				
65	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	
		210					215					220					
70	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	
	225					230					235					240	
75	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	

60

Gly Thr Ala Leu Leu Val Pro Leu Ala Leu Gly Leu Gly Leu Ala Leu
20 25 30

5
Ala Cys Leu Gly Leu Leu Leu Ala Val Val Ser Leu Gly Ser Arg Ala
35 40 45

10 Ser Leu Ser Ala Gln Glu Pro Ala Gln Glu Glu Leu Val Ala Glu Glu
50 55 60

15 Asp Gln Asp Pro Ser Glu Leu Asn Pro Gln Thr Glu Glu Ser Gln Asp
65 70 75 80

20 Pro Ala Pro Phe Leu Asn Arg Leu Val Arg Pro Arg Arg Ser Ala Pro
85 90 95

Lys Gly Arg Lys Thr Arg Ala Arg Arg Ala Ile Ala Ala His Tyr Glu
100 105 110

25 Val His Pro Arg Pro Gly Gln Asp Gly Ala Gln Ala Gly Val Asp Gly
115 120 125

30 Thr Val Ser Gly Trp Glu Glu Ala Arg Ile Asn Ser Ser Ser Pro Leu
130 135 140

35 Arg Tyr Asn Arg Gln Ile Gly Glu Phe Ile Val Thr Arg Ala Gly Leu
145 150 155 160

40 Tyr Tyr Leu Tyr Cys Gln Val His Phe Asp Glu Gly Lys Ala Val Tyr
165 170 175

Leu Lys Leu Asp Leu Leu Val Asp Gly Val Leu Ala Leu Arg Cys Leu
180 185 190

45 Glu Glu Phe Ser Ala Thr Ala Ala Ser Ser Leu Gly Pro Gln Leu Arg
195 200 205

50 Leu Cys Gln Val Ser Gly Leu Leu Ala Leu Arg Pro Gly Ser Ser Leu
210 215 220

55 Arg Ile Arg Thr Leu Pro Trp Ala His Leu Lys Ala Ala Pro Phe Leu
225 230 235 240

Thr Tyr Phe Gly Leu Phe Gln Val His
245

60

<210> 61
<211> 249
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

5
<400> 61

Met Ala Ala Arg Arg Ser Gln Arg Arg Arg Gly Arg Arg Gly Glu Pro
1 5 10 15

10 Gly Thr Ala Leu Leu Ala Pro Leu Val Leu Ser Leu Gly Leu Ala Leu
20 25 30

15 Ala Cys Leu Gly Leu Leu Leu Val Val Val Ser Leu Gly Ser Trp Ala
35 40 45

20 Thr Leu Ser Ala Gln Glu Pro Ser Gln Glu Glu Leu Thr Ala Glu Asp
50 55 60

25 Arg Arg Glu Pro Pro Glu Leu Asn Pro Gln Thr Glu Glu Ser Gln Asp
65 70 75 80

30 Val Val Pro Phe Leu Glu Gln Leu Val Arg Pro Arg Arg Ser Ala Pro
85 90 95

35 Lys Gly Arg Lys Ala Arg Pro Arg Arg Ala Ile Ala Ala His Tyr Glu
100 105 110

40 Val His Pro Arg Pro Gly Gln Asp Gly Ala Gln Ala Gly Val Asp Gly
115 120 125

45 Thr Val Ser Gly Trp Glu Glu Thr Lys Ile Asn Ser Ser Ser Pro Leu
130 135 140

50 Arg Tyr Asp Arg Gln Ile Gly Glu Phe Thr Val Ile Arg Ala Gly Leu
145 150 155 160

55 Tyr Tyr Leu Tyr Cys Gln Val His Phe Asp Glu Gly Lys Ala Val Tyr
165 170 175

60 Leu Lys Leu Asp Leu Leu Val Asn Gly Val Leu Ala Leu Arg Cys Leu
180 185 190

65 Glu Glu Phe Ser Ala Thr Ala Ala Ser Ser Pro Gly Pro Gln Leu Arg
195 200 205

70 Leu Cys Gln Val Ser Gly Leu Leu Pro Leu Arg Pro Gly Ser Ser Leu
210 215 220

Arg Ile Arg Thr Leu Pro Trp Ala His Leu Lys Ala Ala Pro Phe Leu
225 230 235 240
5

Thr Tyr Phe Gly Leu Phe Gln Val His
245
10

ANEXO

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



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

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

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

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

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

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

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

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004

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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

ZONA SET - 3 P 12:12

Para Urcochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

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

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

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

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

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

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

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

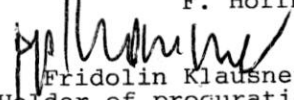
Dado y firmado

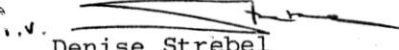
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial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

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

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

Given and signed this *17th day of August 2009.*
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strébel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

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

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

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

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

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

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

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Procl.

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

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

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. R. Kuch

3. in his/her function as Att. Noller

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified

18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle)

6. on

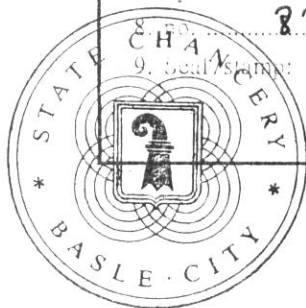
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **8835 / 10 376**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]



(51) International Patent Classification:
C07K 16/24 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/EP2011/067070(22) International Filing Date:
30 September 2011 (30.09.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10186536.8 5 October 2010 (05.10.2010) EP(71) Applicant (for all designated States except US): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacher Strasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BAEHNER, Monika** [DE/DE]; Slevogtstrasse 24, 81379 Muenchen (DE). **KNOETGEN, Hendrik** [DE/DE]; Agathe-Fleissner-Weg 16, 82377 Penzberg (DE). **NIEWOEHNER, Jens** [DE/DE]; Schuchstrasse 15, 81477 Muenchen (DE).(74) Agents: **JENNI, Wolfgang** et al.; Roche Diagnostics GmbH, Patent Department (LPP.....6164), P.O.Box 11 52, 82372 Penzberg (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

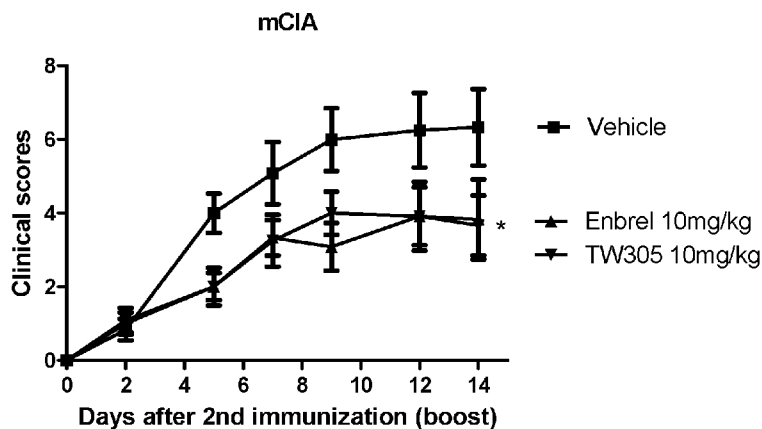
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

— with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

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

Fig. 1

(57) Abstract: An antibody binding to TWEAK, characterized by binding to TWEAK characterized by comprising as heavy chain variable domain a CDR3H selected from the group consisting of SEQ ID NO: 8, 16 or 24 is useful for the treatment of cancer or autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, psoratic arthritis, muscle diseases, e.g. muscular dystrophy, multiple sclerosis, chronic kidney diseases, bone diseases, e.g. bone degeneration in multiple myeloma, systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, and vascular injury.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 27057 WO-WJ	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2011/067070	International filing date (<i>day/month/year</i>) 30/09/2011	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 05/10/2010
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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

This international search report consists of a total of 7 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

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

4. With regard to the **title**,

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

5. With regard to the **abstract**,

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

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1
- ☒ 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/EP2011/067070

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:
 - a. (means)

☐

 on paper
 - ☒

 in electronic form
 - b. (time)

☒

 in the international application as filed
 - ☐

 together with the international application in electronic form
 - ☐

 subsequently to this Authority for the purpose of search
2.

☐

 In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2011/067070

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

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

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

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

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

see additional sheet

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/067070

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/24
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/096487 A2 (GENENTECH INC [US]; ASHKENAZI AVI J [US]; MAECKER HEATHER [US]) 14 September 2006 (2006-09-14) page 5, line 29 to page 6, line 19; page 54, line 22 to page 61, line 40 -----	1-21
X	US 2007/110745 A1 (RENNERT PAUL [US]) 17 May 2007 (2007-05-17) paragraphs [0002], [0017], [0048], [0058], [0064]example 1 and 2 -----	1-21
X	WO 2006/130374 A2 (BIOGEN IDEC INC [US]; BURKLY LINDA C [US]; GARBER ELLEN [US]; LUGOVSKO) 7 December 2006 (2006-12-07) paragraphs [0081] and [0101]; paragraph [0003] - paragraph [0012]; example 2 ----- -/-	1-21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 January 2012

Date of mailing of the international search report

24/01/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fellows, Edward

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/067070

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WINKLES JEFFREY A ET AL: "Role of TWEAK and Fn14 in tumor biology", FRONTIERS IN BIOSCIENCE, FRONTIERS IN BIOSCIENCE, ALBERTSON, NY, US, vol. 12, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 2761-2771, XP002510082, ISSN: 1093-9946, DOI: DOI:10.2741/2270 the whole document -----	1-21
A	WINKLES ET AL: "TWEAK and Fn14: New molecular targets for cancer therapy?", CANCER LETTERS, NEW YORK, NY, US, vol. 235, no. 1, 8 April 2006 (2006-04-08), pages 11-17, XP005518560, ISSN: 0304-3835, DOI: DOI:10.1016/J.CANLET.2005.03.048 the whole document -----	1-21
A	MICHAELSON JENNIFER S ET AL: "Therapeutic targeting of TWEAK/Fn14 in cancer: exploiting the intrinsic tumor cell killing capacity of the pathway", RESULTS AND PROBLEMS IN CELL DIFFERENTIATION, SPRINGER VERLAG, NEW YORK, NY, US, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 145-160, XP008119975, ISSN: 0080-1844, DOI: DOI:10.1007/400_2008_18 the whole document -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/067070

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006096487 A2	14-09-2006	AU 2006220825 A1	14-09-2006
		BR PI0608012 A2	03-11-2009
		CA 2597485 A1	14-09-2006
		CN 101171035 A	30-04-2008
		CN 102225200 A	26-10-2011
		EP 1853312 A2	14-11-2007
		JP 2008531746 A	14-08-2008
		KR 20070108537 A	12-11-2007
		US 2008286271 A1	20-11-2008
		WO 2006096487 A2	14-09-2006
		ZA 200707489 A	31-12-2008

US 2007110745 A1	17-05-2007	US 2007110745 A1	17-05-2007
		US 2010061985 A1	11-03-2010

WO 2006130374 A2	07-12-2006	AU 2006252830 A1	07-12-2006
		BR PI0611414 A2	08-09-2010
		CA 2609600 A1	07-12-2006
		CN 101247830 A	20-08-2008
		EA 200702643 A1	28-04-2008
		EP 1888113 A2	20-02-2008
		IS 8693 A	29-11-2007
		JP 2008542278 A	27-11-2008
		KR 20080023317 A	13-03-2008
		NZ 564092 A	28-05-2010
		NZ 583636 A	22-12-2011
		RS P20070462 A	28-11-2008
		SG 162728 A1	29-07-2010
		US 2008241163 A1	02-10-2008
		US 2012009178 A1	12-01-2012
		WO 2006130374 A2	07-12-2006
		ZA 200710765 A	30-09-2009

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 4(completely); 1-3, 11-21(partially)

Antibody "301" and its chimeric variant binding to human TWEAK comprising a heavy chain variable domain CDR3H consisting of SEQ ID No. 8 and relating subject-matter.

2. claims: 5(completely); 1-3, 11-21(partially)

Antibody "304" and its chimeric variant binding to human TWEAK comprising a heavy chain variable domain CDR3H consisting of SEQ ID No. 16 and relating subject-matter.

3. claims: 6-10(completely); 1-3, 11-21(partially)

Antibody "305" and its chimeric and humanised variants binding to human TWEAK comprising a heavy chain variable domain CDR3H consisting of SEQ ID No. 24 and relating subject-matter.

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-02-13 (51) Clasificación Internacional: C07K 16/24 (71) Solicitante(s): F.HOFFMANN-LA ROCHE AG. (72) Inventor(es): BAEHNER, Monika; KNOETGEN, Hendrik y NIEWOEHNER, Jens. (74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 10186536.8 05-10-10 EP (85) Fecha límite inicio fase nacional: 05-05-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 30-09-11 No. de solicitud: PCT/EP2011/067070 (87) Publicación internacional: Fecha: 12-04-12 No. Publicación: WO 2012/045671 A1	
(54) Título: ANTICUERPOS CONTRA LA TWEAK HUMANA Y USOS DE LOS MISMOS. (57) Resumen - Reivindicación(es): Resumen.- Un anticuerpo que se fija sobre la TWEAK y se caracteriza porque como dominio variable de cadena larga contiene una CDR3H elegida entre el grupo formado por las SEQ ID NO: 8, 16 y 24 es útil para el tratamiento del cáncer o de enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, enfermedades musculares, p.ej. la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, enfermedades renales crónicas, enfermedades óseas, p.ej. la degeneración ósea en el mieloma múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por lupus y las lesiones vasculares. Sector: Industria Biotecnologica; anticuerpos útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.	

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-02-13 (51) Clasificación Internacional: C07K 16/24 (71) Solicitante(s): F.HOFFMANN-LA ROCHE AG. (72) Inventor(es): BAEHNER, Monika; KNOETGEN, Hendrik y NIEWOEHNER, Jens. (74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 10186536.8 05-10-10 EP (85) Fecha límite inicio fase nacional: 05-05-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 30-09-11 No. de solicitud: PCT/EP2011/067070 (87) Publicación internacional Fecha: 12-04-12 No. publicación: WO 2012/045671 A1	
(54) Título: ANTICUERPOS CONTRA LA TWEAK HUMANA Y USOS DE LOS MISMOS.	